



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



NOVEDADES EN DERMATOLOGÍA

Los nuevos sistemas de estadificación del AJCC incorporan novedades en el cáncer cutáneo



J. Cañueto^{a,b,*} y C. Román-Curto^{a,b}

^a Servicio de Dermatología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^b IBSAL Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

Recibido el 16 de febrero de 2017; aceptado el 25 de mayo de 2017

Disponible en Internet el 18 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

Estadificación;
Cáncer cutáneo;
Carcinoma
epidermoide
cutáneo;
Melanoma;
Carcinoma de células
de Merkel

KEYWORDS

Staging;
Skin cancer;
Cutaneous squamous
cell carcinoma;

Resumen Cuarenta años después de la publicación de la primera edición de la estadificación del *American Joint Committee on Cancer*, la octava edición se publica con cambios relevantes en el cáncer de piel. En el cáncer cutáneo no melanoma el *American Joint Committee on Cancer* mantiene un enfoque específico para el carcinoma de células de Merkel y tiene en cuenta algunos trabajos publicados recientemente sobre el pronóstico del carcinoma epidermoide cutáneo en la definición de una categoría T completamente nueva para este tumor. Por otra parte, la estadificación se contempla para el carcinoma epidermoide cutáneo de cabeza y cuello (excluyendo el párpado) y en otras localizaciones; únicamente ofrece soluciones para la estratificación de tumores de vulva, pene y región perineal. En relación con el melanoma, el valor del índice mitótico desaparece y el pronóstico del tumor primario se define basándose en el espesor de Breslow y la ulceración. Además, el espesor pasa a registrarse con una precisión de 0,1 mm y aparece el concepto de T0 para los melanomas metastásicos en los que el primario ha regresado completamente. Existen diferencias en la categoría N de todos los sistemas de estadificación de cáncer cutáneo en esta nueva edición, y en relación con la categoría M, en el melanoma aparece la categoría M1d para hacer referencia a la afectación metastásica del SNC, que hasta el momento se incluía dentro de la categoría M1c. Será necesario validar este nuevo sistema con series de pacientes para valorar si efectivamente cumple con el objetivo de estratificar por riesgo los tumores de una manera adecuada.

© 2017 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Novel Additions to the AJCC's New Staging Systems for Skin Cancer

Abstract The eighth edition of the staging manual of the American Joint Committee on Cancer incorporates important changes in the classification of skin cancers. Coming 40 years after the first edition, the latest manual preserves its specific system for Merkel cell carcinoma and

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcanueto@yahoo.es (J. Cañueto).

Melanoma;
Merkel cell carcinoma

takes into account recent publications on the prognosis of squamous cell carcinoma by defining a completely new T category for this neoplasm. Staging for squamous cell carcinoma considers head and neck tumors (excluding the eyelid) and does not offer solutions for other sites except the vulva, penis, and perianal region. Regarding melanoma, use of the mitotic index has been eliminated and the prognosis of the primary tumor is based on Breslow thickness and ulceration. In addition, thickness is now recorded to an accuracy of 0.1 mm, and the T0 concept has been introduced to define those metastatic melanomas in which the primary tumor has regressed completely. In this new edition, changes have also been made to the N category of all the skin cancer staging systems, and M1d has been added to the M category for melanoma to refer to metastatic involvement of the central nervous system, which, up to now, had been included in the M1c category. This new system will need to be validated with patient series to determine if it adequately satisfies the objective of tumor risk stratification.

© 2017 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Cuarenta años después de que viera la luz la primera edición del TNM del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)¹ se publica su octava edición con importantes novedades en el cáncer cutáneo². En el cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) el nuevo sistema de estadificación mantiene uno específico para el carcinoma de células de Merkel (CCM) y tiene en cuenta algunos trabajos sobre el pronóstico del carcinoma epidermoide cutáneo (CEC) publicados en los últimos años, aunque persiste únicamente un sistema común para el CEC y el resto de las formas de CCNM (excluyendo el CCM), es decir, que el CEC y el carcinoma basocelular se estadifican de la misma manera. En el melanoma se prescinde del índice mitótico como factor modificador del estadio T y la categoría T se basa exclusivamente en el espesor de Breslow y la presencia de ulceración.

Cáncer cutáneo no melanoma

Desde aquella primera edición de 1977¹ se han producido enormes avances en la evaluación del pronóstico del cáncer cutáneo no melanoma, lo que ha supuesto cambios progresivos en las sucesivas ediciones hasta la versión actual, publicada este año 2017² y que se espera sea implementada en práctica desde el 1 de enero del 2018. En realidad, hasta la sexta edición de la estadificación del AJCC³, y a pesar de algunos relevantes trabajos de la década de los 90⁴⁻¹⁰, los cambios que se habían ido produciendo en la clasificación de la categoría T del CCNM habían sido muy sutiles. Con pequeñas diferencias entre algunos de los sistemas, básicamente un tumor se consideraba T1 si medía menos de 2 cm, T2 si tenía un diámetro mayor entre 2 y 5 cm, T3 si medía más de 5 cm y T4 si invadía el hueso, el músculo o el cartílago^{1,11-14}. Se fueron publicando trabajos en los que se reconocía la influencia de diversos factores en el pronóstico del CEC¹⁵⁻²³, algunos de los cuales ponían explícitamente de manifiesto la necesidad de mejorar dicho sistema de estadificación^{18,21}.

Carcinoma de células de Merkel

En el año 2010 la séptima edición del AJCC incorporó novedades significativas en la clasificación del CCNM²⁴. Por primera vez se creaba una guía de estadificación separada para el carcinoma de células de Merkel (CCM), que hasta ese momento se clasificaba en función del mismo sistema de estadificación que el resto de las formas de CCNM. Desde otro punto de vista, todas las formas de CCNM distintas del CCM se debían clasificar con arreglo a los criterios del carcinoma epidermoide cutáneo. El TNM para el CCM se ha modificado en la última edición² en función de un estudio que evaluaba la evolución clínica de una gran serie de pacientes²⁵. En realidad, la clasificación del estadio T no sufre modificaciones, pero existen cambios relevantes para la categoría N y para la estratificación de los estadios I-IV^{2,25}. Por otra parte, se separa una estadificación clínica y otro histopatológica en esta octava edición del TNM^{2,25}. En lo que respecta a la categoría T, un CCM se considera T1 si mide 2 cm o menos de diámetro mayor, T2 si mide entre 2 y 5 cm de diámetro mayor, T3 si mide más de 5 cm y T4 si invade estructuras profundas (hueso, músculo, fascia o cartilago)^{2,25}.

Sobre la categoría N se establece el tumor como N1 si exhibe metástasis en los ganglios linfáticos regionales, N2 si presenta metástasis en tránsito sin metástasis en los ganglios regionales y N3 si presenta tanto metástasis en tránsito como en los ganglios. En relación con el estadiaje patológico de la categoría N se diferencia, dentro de la categoría N1 los subtipos N1a (clínicamente oculta, detectada por disección ganglionar), N1a(sn) (clínicamente oculta, detectada por biopsia selectiva de ganglio centinela) y N1b (si es clínica o radiológicamente detectada y confirmada patológicamente). En relación con la categoría M se establece la categoría M1a para la afectación cutánea o subcutánea distante (no en tránsito, que entraría dentro de la categoría N) o afectación de ganglios linfáticos distantes (no regionales); la categoría M1b hace referencia a la afectación pulmonar y M1c a la afectación de vísceras diferentes al riñón. Si existe confirmación microscópica el tumor se considera estadio pM1, con su correspondiente subclasificación. En la

Tabla 1 Octava edición de la clasificación TNM y la estadificación del AJCC para el carcinoma de células de Merkel

TNM del AJCC para el carcinoma de células de Merkel (8. ^a edición)			
T	TX	Tumor primario no puede ser determinado (tras curetaje)	
	T0	Sin evidencia de tumor primario	
	Tis	Tumor primario <i>in situ</i>	
	T1	Diámetro mayor del tumor ≤ 2 cm	
	T2	Diámetro mayor del tumor > 2 cm y ≤ 5 cm	
N	T3	Diámetro mayor del tumor > 5 cm	
	T4	Tumor primario invade la fascia, el músculo, el cartilago o el hueso	
	NX	Afectación ganglionar no puede determinarse (extirpación previa por otro motivo, hábito corporal...)	
	N0	Ausencia de afectación ganglionar clínica/radiológica pN0 (ausencia de afectación ganglionar histopatológica)	
	N1	Metástasis ganglionares regionales	
		pN1 (confirmadas histopatológicamente)	
		pN1a (clínicamente ocultas, detectadas por disección ganglionar)	
pN1a(sn) (clínicamente ocultas, detectadas por BSGC)			
N2	pN1b (clínica o radiológicamente detectadas y confirmadas histopatológicamente)		
	N2 Metástasis en tránsito sin metástasis ganglionares		
	pN2 (metástasis en tránsito confirmadas histopatológicamente sin metástasis ganglionares)		
N3	N3 Metástasis en tránsito con metástasis ganglionares regionales		
	pN3 (metástasis en tránsito con metástasis ganglionares regionales confirmadas histopatológicamente)		
M	M0	Ausencia de metástasis a distancia clínicas/radiológicas	
	M1	M1a (metástasis cutáneas o subcutáneas a distancia o metástasis ganglionares a distancia —no regionales—)	
		M1b (metástasis pulmonares)	
		M1c (metástasis en otras vísceras)	
Sistema de estadificación TNM del AJCC para el carcinoma de células de Merkel (8. ^a ed)			
Tis	N0	M0	Estadio 0
T1	N0	M0	Estadio I
T2-3	N0	M0	Estadio IIA
T4	N0	M0	Estadio IIB
T1-4	N1a(sn) o	M0	Estadio IIIA
	N1a		
T0	N1b	M0	Estadio IIIB
T1-T4	N1b-N3	M0	Estadio IIIC
T0-4	N0-N3	M1	Estadio IV

Hemos tenido en cuenta la estadificación patológica. En negrita, los aspectos más relevantes de la estadificación. BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela.

tabla 1 se resume el sistema de estadificación actual para el carcinoma de células de Merkel.

Carcinoma epidermoide cutáneo de cabeza y cuello y cáncer cutáneo no melanoma distinto del carcinoma de células de Merkel

En relación con las guías de estadificación del CEC, la séptima edición incluía una serie de factores de alto riesgo que permitían modificar la categoría T de un tumor primario independientemente del tamaño horizontal (lo cual representaba un avance importante frente a las ediciones previas) (tabla 2)²⁴. Concretamente reconocía el pobre grado de diferenciación histológica, la infiltración perineural, el espesor vertical de más de 2 mm, los niveles IV y V de Clark y la localización en la oreja o en el labio inferior, junto con el tamaño horizontal del tumor como factores de riesgo (FR) a considerar para definir la categoría T del tumor primario: a) si el tumor tenía < 2 cm y tenía < 2 FR se consideraba T1; b) si

medía > 2 cm o si tenía < 2 cm y exhibía 2 o más FR se consideraba T2; c) para considerarlo T3 o T4 era necesario que invadiera el hueso: un T3 se consideraba si presentaba la invasión de hueso maxilar, mandibular, orbitaria o del hueso temporal y un T4 si presentaba invasión de otros huesos o infiltración perineural de la base del cráneo²⁴. No obstante, no se incluían todos los factores de riesgo, y a medida que se fue sometiendo a su validación se observaron deficiencias. La mayor crítica se centraba en que dentro del estadio T2 existía un abanico de pacientes con una gran heterogeneidad en términos de riesgo y pronóstico²⁶⁻³¹. De alguna manera, esta edición de la estadificación concentraba el mal pronóstico del CEC en los tumores T2^{32,33}. De hecho, en una cohorte de 1.818 pacientes se comprobaron únicamente 6 casos T3-T4 y el grueso de eventos adversos sucedió en tumores clasificados como T2 (el 72% de las recidivas locales, el 82% de las metástasis ganglionares y el 67% de las muertes específicas por enfermedad)³².

La octava edición del AJCC² parece haber tenido en cuenta algunos trabajos que se habían centrado, por un

Tabla 2 Comparación de la 7.^a y 8.^a ediciones de estadificación del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) para el carcinoma epidermoide cutáneo y cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) distinto del carcinoma de células de Merkel. Diferencias en las 4 categorías del estadio T

Categoría T para el carcinoma epidermoide cutáneo y CCNM no Merkel		
T	7. ^a edición del AJCC	8. ^a edición del AJCC
T1	Hasta 2 cm de diámetro mayor y < de 2 factores de alto riesgo	Hasta 2 cm de diámetro mayor
T2	> 2 cm de diámetro mayor o 2 o más factores de alto riesgo ^a	Tumor > 2 cm pero < de 4 cm de diámetro mayor
T3	Invade hueso maxilar, órbita, mandíbula, hueso temporal	Tumor \geq 4 cm de diámetro mayor o mínima erosión del hueso o invasión perineural o invasión profunda ^b
T4	Otros huesos (incluyendo esqueleto axial), infiltración perineural de la base del cráneo	Tumor con afectación ósea extensa cortical o medular (T4a), invasión de la base del cráneo o invasión a través del foramen de la base del cráneo(T4b)

^a Espesor mayor de 2 mm, pobre grado de diferenciación, infiltración perineural, afectación de oreja o labio inferior, nivel IV-V de invasión de Clark.

^b Invasión profunda que se define como espesor mayor de 6 mm o invasión más allá de la grasa subcutánea. La invasión perineural para clasificar un tumor como T3 debe ser de nervios mayores de 0,1 mm, más profundos que la dermis, o afectación clínica o radiológica de nervios «nominados» sin afectación o invasión de la base del cráneo.

lado, en la evaluación de la influencia del espesor sobre el pronóstico²¹ y por otro en la influencia del grosor del filete nervioso afectado que infiltra el tumor y en la profundidad de invasión del CEC³² para clasificar la T (tabla 2). En relación con la estratificación de la categoría N, esta se basa en el esquema que comparten otros tumores de cabeza y cuello. Además, se considera por primera vez el CEC de cabeza y cuello como un capítulo independiente (en las ediciones previas el CCNM se refería en general a cualquier localización) e incluye el CEC de labio inferior por su relación con la radiación UV. Sin embargo, excluye la localización en el párpado y todos los tumores localizados fuera del área de la cabeza y el cuello. Aunque para las localizaciones especiales de párpado, vulva, pene y región perineal el AJCC ofrece soluciones, no define ningún sistema para la clasificación de tumores localizados fuera del área de la cabeza y el cuello, y que no afectan a estas localizaciones especiales, lo cual constituye un hándicap evidente. Esto hace que un CEC localizado por ejemplo en el dorso de la mano no puede ser clasificado con arreglo a la 8.^a edición del TNM del AJCC. Por otra parte, las formas de CCNM distintas del CEC y del CCM se rigen (como sucedía en ediciones anteriores) por los mismos criterios que el CEC.

En relación con la categoría T, la 8.^a edición del AJCC considera T1 a un tumor menor de 2 cm de diámetro mayor, T2 a un tumor de 2 a 4 cm y T3 a un tumor mayor de 4 cm de diámetro. Hasta ahora sería bastante similar en la estratificación a las ediciones previas de 2010, no obstante, un tumor es también T3 si tiene un espesor mayor de 6 mm, si muestra infiltración perineural de filetes nerviosos de más de 0,1 mm, si invade más allá de la grasa o si presenta una mínima erosión del hueso. El tumor se clasifica como T4 si invade el hueso de manera más extensa, así como si invade la base del cráneo o el foramen del cráneo². De esta forma, el mal pronóstico es posible que se aleje de los tumores T2 y se concentre en los T3. En función del trabajo de O'Brien³⁴ el panel de expertos del AJCC consideró estadificar a los

pacientes también de acuerdo a la progresiva afectación ganglionar. La categoría N se basa en el esquema que comparten otros tumores de cabeza y cuello. Se considera N1 al tumor que afecta a un ganglio ipsilateral aislado, menor de 3 cm de diámetro y sin extensión extracapsular, N3 si existe metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm de diámetro o de cualquier tamaño si existe extensión extracapsular, N2 se emplea para clasificar a las situaciones intermedias entre N1 y N3 (tabla 3). Por otra parte, la afectación en otros órganos se define como M1 (sin establecer subgrupos). En la tabla 3 se resume la última edición de la estadificación del AJCC para CEC de cabeza y cuello.

Podrían establecerse críticas tales como: 1) la no inclusión de algunos factores de alto riesgo; 2) la ausencia de un sistema de estadificación específico para el carcinoma basocelular o para otras formas de cáncer cutáneo no melanoma (excluyendo el CCM, que cuenta con un sistema de estadificación propio desde el año 2010); 3) la exclusión de localizaciones fuera de la cabeza y el cuello, lo que supone que algunos casos no puedan ser estadificados según la 8.^a edición del TNM del AJCC. No obstante, el sistema parece haber mejorado significativamente frente a las ediciones previas —al menos teniendo en cuenta factores relevantes que se habían pasado por alto en el pasado—, aunque serán necesarias series de validación para comprobarlo.

Melanoma

En el melanoma también se han producido cambios importantes. En relación con la categoría T el conflicto reside en la estratificación de los melanomas más finos (tabla 4). Los cambios a lo largo de los diferentes sistemas de estadificación en el melanoma han sido más llamativos que en el caso del cáncer cutáneo no melanoma (debido fundamentalmente a series de pacientes mejor estudiadas y a una

Tabla 3 Octava edición de la clasificación TNM y la estadificación del AJCC para el carcinoma epidermoide cutáneo (CEC) de cabeza y cuello y cáncer cutáneo no melanoma distinto del carcinoma de células de Merkel de cabeza y cuello

TNM del AJCC para el carcinoma epidermoide cutáneo de cabeza y cuello (8. ^a ed.)			
T	TX	Tumor primario no puede ser determinado (tras curetaje...)	
	T0	Sin evidencia de tumor primario	
	Tis	Carcinoma <i>in situ</i>	
	T1	Hasta 2 cm de diámetro mayor	
	T2	Tumor > 2 cm pero < de 4 cm de diámetro mayor	
T	T3	Tumor ≥ 4 cm de diámetro mayor o mínima erosión del hueso o invasión perineural o invasión profunda ^a	
	T4	Tumor con afectación ósea extensa cortical o medular (T4a), invasión de la base del cráneo, o invasión a través del foramen de la base del cráneo (T4b)	
	N	NX	Afectación ganglionar no puede determinarse (extirpación previa por otro motivo, hábito corporal...)
		N0	Ausencia de afectación ganglionar clínica/radiológica
N1		Metástasis en un ganglio ipsilateral aislado ≤ 3 cm de diámetro mayor, ENE (-)	
N	N2	N2a: metástasis en un ganglio ipsilateral aislado 3-6 cm de diámetro mayor, ENE (-) N2b: metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales menores de 6 cm, ENE (-) N2c: metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales, menores de 6 cm, ENE (-)	
	N3	N3a: metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm, ENE (-)	
		N3b: metástasis en cualquier ganglio/s y ENE (+)	
M	M0	Ausencia de metástasis a distancia	
	M1	Metástasis a distancia	
Sistema de estadificación TNM del AJCC para el CEC de cabeza y cuello (8. ^a ed)			
T1	N0	M0 Estadio I	
T2	N0	M0 Estadio II	
T3	N0, N1	M0 Estadio III	
T1	N1	M0 Estadio III	
T2	N1	M0 Estadio III	
T1-T3	N2	M0 Estadio IV	
Cualquier T	N3	M0 Estadio IV	
T4	Cualquier N	M0 Estadio IV	
Cualquier T	Cualquier N	M1 Estadio IV	

Se incluye la localización en labio inferior, se excluye el carcinoma de párpado. Se excluyen tumores de vulva, pene, región perineal y resto de localizaciones fuera de cabeza y cuello.

En negrita, los aspectos más relevantes de la estadificación.

BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela; CEC: carcinoma epidermoide cutáneo; ENE: extensión extranodal o extracapsular, definida como extensión a través de la cápsula del ganglio linfático en el tejido conectivo circundante, con o sin reacción estromal.

^a Invasión profunda se define como espesor mayor de 6 mm o invasión más allá de la grasa subcutánea. La invasión perineural para clasificar un tumor como T3 debe ser de nervios mayores de 0,1 mm, más profundos que la dermis, o afectación clínica o radiológica de afectación de nervios nominados sin afectación o invasión de la base del cráneo.

Tabla 4 Comparación de la 7.^a y 8.^a ediciones de estadificación del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) para el melanoma. Se establecen diferencias para la categoría T1. El índice mitótico desaparece de la categoría T en la 8.^a edición y la estratificación se basa exclusivamente en el índice de Breslow y la presencia o ausencia de ulceración

Categoría t para el melanoma				
T		7. ^a edición del AJCC		8. ^a edición del AJCC
T1	</ = 1 mm	a (sin ulceración y < 1 mitosis/mm ²) b (con ulceración o 1 o + mitosis/mm ²)	</ = 1 mm	a (< 0,8 sin ulceración) b (< 0,8 mm con ulceración o 0,8-1 mm con o sin ulceración)
T2	1.01-2,0 mm	a (sin ulceración) b (con ulceración)	> 1 mm-2 mm	a (sin ulceración) b (con ulceración)
T3	2,01-4 mm	a (sin ulceración) b (con ulceración)	> 2 mm-4 mm	a (sin ulceración) b (con ulceración)
T4	> 4 mm	a (sin ulceración) b (con ulceración)	> 4 mm	a (sin ulceración) b (con ulceración)

Tabla 5 Octava edición de la clasificación TNM y la estadificación del AJCC para el melanoma (cutáneo)

TNM del AJCC para el melanoma (8.ª ed)				
T	TX	Tumor primario no puede ser determinado (tras curetaje...)		
	T0	Sin evidencia de tumor primario		
	Tis	melanoma <i>in situ</i>		
	T1	≤ 1 mm	a (< 0,8 sin ulceración)	
			b (< 0,8 mm con ulceración o 0,8-1 mm con o sin ulceración)	
	T2	> 1 mm-2 mm	a (sin ulceración)	
			b (con ulceración)	
	T3	> 2 mm-4 mm	a (sin ulceración)	
			b (con ulceración)	
	T4	> 4 mm	a (sin ulceración)	
b (con ulceración)				
N	NX	Afectación ganglionar no puede determinarse (extirpación previa por otro motivo, hábito corporal...)		
	N0	Ausencia de afectación ganglionar clínica/radiológica		
	N1	N1a: micrometástasis en un ganglio linfático (clínicamente oculto)		
		N1b: ganglio linfático clínicamente detectado		
	N2	N1c: metástasis en tránsito, satélites o microsátélites sin afectación ganglionar		
		N2a: micrometástasis en 2 o 3 ganglios (clínicamente ocultos)		
		N2b: metástasis en 2 o 3 ganglios linfáticos		
N3	N2c: metástasis en un ganglio (oculta o clínica) y metástasis en tránsito, satélites o microsátélites			
	N3a: 4 o más micrometástasis en ganglios linfáticos			
	N3b: 4 o más metástasis en ganglios linfáticos, al menos una de ella clínicamente evidente o presencia de conglomerado adenopático			
	N3c: 2 o más micrometástasis o metástasis ganglionares clínicamente detectables o presencia de conglomerado adenopático y metástasis en tránsito, satélites o microsátélites			
M	M0	Sin evidencia de metástasis ganglionares		
	M1	M1a: metástasis a distancia en piel, tejidos blandos (incluyendo músculo) y/o ganglios linfáticos no regionales		
- M1a(0): LDH normal				
- M1a(1): LDH elevada				
M1b: metástasis pulmonares con/sin M1a				
- M1b(0): LDH normal				
- M1b(1): LDH elevada				
M1c: metástasis a distancia en órganos distintos del SNC con/sin M1a y M1b				
- M1c(0): LDH normal				
- M1c(1): LDH elevada				
M1d: metástasis al SNC con/sin M1a, M1b o M1c				
- M1d(0): LDH normal				
- M1d(1): LDH elevada				
Sistema de estadificación TNM del AJCC para el melanoma (8.ª ed.)				
Tis	N0	M0	Estadio 0	
T1a-T1b	N0	M0	Estadio IA	
T2a	N0	M0	Estadio IB	
T2b-T3a	N0	M0	Estadio IIA	
T3b-T4a	N0	M0	Estadio IIB	
T4b	N0	M0	Estadio IIC	
T0	N1b/1c	M0	Estadio IIIB	
T0	N2b/2c, N3b/3c	M0	Estadio IIIC	
T1a/b-T2a	N1a, N2a	M0	Estadio IIIA	
T1a/b-T2a	N1b/1c, N2b	M0	Estadio IIIB	
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	Estadio IIIB	
T1a/T3a	N2c/N3a,b,c	M0	Estadio IIIC	
T3b/T4a	N1-N3	M0	Estadio IIIC	
T4b	N1a-N2c	M0	Estadio IIIC	
T4b	N3a/b/c	M0	Estadio IIID	
Cualquier T, Tis	Cualquier N	M1	Estadio IV	

En negrita, los aspectos más relevantes de la estadificación.

evidencia creciente sobre factores de riesgo que no existía para otras formas de cáncer de piel). Desde que en el año 1970 apareciera el artículo original de Alexander Breslow³⁵, el crédito que se le ha concedido al espesor del melanoma

(en mm, medido desde la capa granulosa) ha sido cada vez más sólido. Si bien inicialmente no surgió para desbancar, sino para complementar en el pronóstico del melanoma al nivel de invasión de Clark³⁵, desde la primera edición del

TNM del AJCC el llamado índice de Breslow figuraba ya a un nivel de relevancia similar al nivel de invasión de Clark^{1,11,12}, algo que se mantuvo hasta que la sexta y séptima ediciones terminan por desbancarlo^{24,36}. La ulceración, otro de los factores pronósticos clásicos en el melanoma, cuya influencia se conoce desde antes que el índice de Breslow³⁷, es otro de los parámetros que no han dejado de permanecer en los sucesivos sistemas de estadificación^{1,3,11-14,24}.

Más adelante, en la séptima edición, surgió la presencia de las mitosis como sistema útil para estratificar el pronóstico de los melanomas de menos de 1 mm de espesor³⁸, y pasó a sustituir al nivel de invasión de Clark para estratificar a esos melanomas finos^{24,36}. Se observó que en los tumores T1 la ulceración, la presencia de mitosis y el espesor eran los factores que más influían sobre la supervivencia de los pacientes³⁶. Sin embargo, la influencia de las mitosis en el pronóstico del melanoma se demostraba importante no solamente en los tumores de menos de 1 mm de espesor (T1), sino en general en los melanomas localizados³⁹⁻⁴¹. Surgieron trabajos en los que se demostraba su valor pronóstico en melanomas de más de 1 mm de espesor y como factores predictores de biopsia selectiva del ganglio centinela positiva⁴², lo que reducía su especificidad en el pronóstico de los melanomas finos. Por otra parte, se planteó cierta variabilidad entre observadores y una baja reproducibilidad del índice mitótico, lo que hizo evidenciar la necesidad de realizar 3-5 cortes seriados para que se considerara fiable la evaluación de las mitosis⁴³, proponiéndose que podía no ser un buen parámetro para tomar decisiones terapéuticas⁴⁴. De hecho, algunos estudios multivariantes no fueron capaces de demostrar su relevancia pronóstica real^{45,46}.

En la octava edición de la estadificación del AJCC, una vez más el mayor conflicto se centra en los tumores finos². Desaparece la influencia de las mitosis para clasificar a los tumores T1 y se centra exclusivamente en el espesor y la presencia de ulceración². Así, un tumor es clasificado como T1a si mide menos de 0,8 mm de espesor y no está ulcerado, y es T1b si mide menos de 0,8 mm de espesor y está ulcerado o si mide 0,8-1 mm de espesor, independientemente de que se encuentre ulcerado o no². Las mediciones del espesor deben registrarse con una precisión de 0,1 mm (en lugar de 0,01 mm, como se planteaba en la 7.^a edición). Los tumores de hasta 1 mm de espesor pueden medirse con una precisión de 0,01 mm si resulta más práctico, pero deberán después redondearse hacia arriba o hacia abajo de modo que se registre únicamente el espesor con un decimal². La octava edición de la estadificación del AJCC incluye también, en relación con el estadio T, el concepto de T0, que se aplica a aquellos casos en los que el melanoma haya regresado completamente, y no se usa para los casos de regresión parcial del tumor primario y que comience con afectación a distancia², básicamente para los casos de melanoma metastásico de primario desconocido.

Por otra parte, existen también cambios relacionados con la estratificación de las categorías N y M, así como en la estadificación. Así, aparece una categoría N1c para la presencia de metástasis en tránsito, satélites o microsátélites sin afectación ganglionar (algo que en la edición anterior se clasificaba como N2c) y N2c se reserva ahora para la presencia de metástasis en un ganglio asociadas a las metástasis en tránsito. La categoría N3 también se estratifica en N3a,

N3b y N3c (algo que difiere de lo que sucedía en la edición anterior)². Se modifica también la categoría M y surge M1d para hacer referencia a los melanomas que desarrollan metástasis en el SNC, algo que hasta ahora se incluía en la categoría M1c. Los niveles de LDH se utilizan para estratificar la categoría M, aunque no afecta el estadio². En la estadificación no se producen modificaciones sustanciales hasta el estadio IIC ni en el IV, aunque existen cambios en el estadio III, que lo dota de mayor complejidad². En la **tabla 5** se resumen las características del TNM y la estadificación con arreglo a la última edición del AJCC.

La última edición de la estadificación del AJCC para el melanoma confiere al espesor de Breslow y la ulceración la máxima relevancia. Se establecen modificaciones en la categoría N y en la categoría M, así como en la estadificación. Se necesitarán series que puedan validar si la capacidad de predicción de este nuevo sistema de estadificación es superior o no a los previos.

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.

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

Conflicto de intereses

Declaramos no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

J.C. ha sido apoyado parcialmente para el desarrollo de este trabajo a través del proyecto GRS1342/A/16 y del programa de intensificación de la Gerencia Regional de Castilla y León (INT/M/16/17).

Bibliografía

1. Beahrs OH, Carr DT, Rubin P, editores. *Manual for Staging of Cancer*. Chicago (IL): National Cancer Institute; 1977.
2. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editores. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017.
3. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al., editores. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. Chicago, IL: Springer; 2002.
4. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:976-90.
5. Breuninger H, Black B, Rassner G. Microstaging of squamous cell carcinomas. *Am J Clin Pathol*. 1990;94:624-7.

6. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27 2 Pt 1:241–8.
7. Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer mortality in the United States, 1969 through 1988. *Arch Dermatol*. 1993;129:1286–90.
8. Tavin E, Persky M. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck region. *Laryngoscope*. 1996;106 2 Pt 1:156–8.
9. Eroglu A, Berberoglu U, Berreroğlu S. Risk factors related to locoregional recurrence in squamous cell carcinoma of the skin. *J Surg Oncol*. 1996;61:124–30.
10. Petter G, Haustein UF. Squamous cell carcinoma of the skin: histopathological features and their significance for the clinical outcome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998;11:37–44.
11. Beahrs OH, et al., editores. *Manual for Staging of Cancer*. 2nd edition Philadelphia: JB Lippincott Company; 1983.
12. Beahrs OH, et al., editores. *Manual for Staging of Cancer*. 3rd edition Philadelphia: JB Lippincott Company; 1988.
13. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, editores. *Manual for Staging of Cancer*. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1992.
14. Fleming ID, et al, editores. *AJCC Cancer Staging Manual*. 5th ed. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven Publishers; 1997.
15. Cherpelis BS, Marcusen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg*. 2002;28:268–73.
16. Clayman GL, Lee JJ, Holsinger FC, Zhou X, Duvic M, El-Naggar AK, et al. Mortality risk from squamous cell skin cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:759–65.
17. Moore BA, Weber RS, Prieto V, El-Naggar A, Holsinger FC, Zhou X, et al. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 2005;115:1561–7.
18. Dinehart SM, Peterson S. Evaluation of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma and proposal of a new staging system. *Dermatol Surg*. 2005;31 11 Pt 1:1379–84.
19. Veness MJ, Palme CE, Morgan GJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: Results from 266 treated patients with metastatic lymph node disease. *Cancer*. 2006;106:2389–96.
20. Ross AS, Whalen FM, Elenitsas R, Xu X, Troxel AB, Schmults CD. Diameter of involved nerves predicts outcomes in cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: An investigator-blinded retrospective cohort study. *Dermatol Surg*. 2009;35:1859–66.
21. Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Rocken M, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: A prospective study. *Lancet Oncol*. 2008;9:713–20.
22. Weinberg AS, Ogle CA, Shim EK. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: An update. *Dermatol Surg*. 2007;33:885–99.
23. Kyrgidis A, Tzellos TG, Kechagias N, Patrikidou A, Xirou P, Kiti-kidou K, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck: Risk factors of overall and recurrence-free survival. *Eur J Cancer*. 2010;46:1563–72.
24. Edge SB, et al, editores. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
25. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, Sober AJ, Johnson TM, Bichakjian CK, et al. Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases forms the basis for the new 8th edition AJCC staging system. *Ann Surg Oncol*. 2016;23: 3564–71.
26. Jambusaria-Pahlajani A, Kanetsky PA, Karia PS, Hwang WT, Gelfand JM, Whalen FM, et al. Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system. *JAMA Dermatol*. 2013;149:402–10.
27. Hutchinson L. Skin cancer: Setting the stage for cutaneous SCC. *Nature Rev Clin Oncol*. 2014;11:63.
28. Miller SJ. Staging cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2013;149:472–4.
29. Brougham ND, Dennett ER, Cameron R, Tan ST. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol*. 2012;106:811–5.
30. Breuninger H, Brantsch K, Eigentler T, Hafner HM. Comparison and evaluation of the current staging of cutaneous carcinomas. *JDDG*. 2012;10:579–86.
31. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: A 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol*. 2013;149:541–7.
32. Karia PS, Jambusaria-Pahlajani A, Harrington DP, Murphy GF, Qureshi AA, Schmults CD. Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women’s Hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2013;32:327–34.
33. Schmitt AR, Brewer JD, Bordeaux JS, Baum CL. Staging for cutaneous squamous cell carcinoma as a predictor of sentinel lymph node biopsy results: Meta-analysis of American Joint Committee on Cancer criteria and a proposed alternative system. *JAMA Dermatol*. 2014;150:19–24.
34. O’Brien CJ, McNeil EB, McMahon JD, Pathak I, Lauer CS, Jackson MA. Significance of clinical stage, extent of surgery, and pathologic findings in metastatic cutaneous squamous carcinoma of the parotid gland. *Head Neck*. 2002;24:417–22.
35. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1970;172:902–8.
36. 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.
37. Williams WJ, Davies K, Jones WM, Roberts MM. Malignant melanoma of the skin: Prognostic value of histology in 89 cases. *Br J Cancer*. 1968;22:452–60.
38. Francken AB, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Accortt NA, Azzola MF, et al. The prognostic importance of tumor mitotic rate confirmed in 1,317 patients with primary cutaneous melanoma and long follow-up. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:426–33.
39. Baker JJ, Meyers MO, Deal AM, Frank JF, Stitzenberg KB, Ollila DW. Prognostic significance of tumor mitotic rate in T2 melanoma staged with sentinel lymphadenectomy. *J Surg Oncol*. 2015;111:711–5.
40. Eriksson H, Frohm-Nilsson M, Jaras J, Kanter-Lewensohn L, Kjellman P, Mansson-Brahme E, et al. Prognostic factors in localized invasive primary cutaneous malignant melanoma: Results of a large population-based study. *Br J Dermatol*. 2015;172:175–86.
41. Betti R, Santambrogio R, Cerri A, Vergani R, Moneghini L, Menni S. Observational study on the mitotic rate and other prognostic factors in cutaneous primary melanoma arising from naevi and from melanoma de novo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:1738–41.
42. Mandala M, Galli F, Cattaneo L, Merelli B, Rulli E, Ribero S, 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 1,524 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:264-73 e2.
43. Knezevich SR, Barnhill RL, Elder DE, Piepkorn MW, Reisch LM, Pocobelli G, et al. Variability in mitotic figures in serial sections of thin melanomas. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:1204–11.
44. Garbe C, Eigentler TK, Bauer J, Blodorn-Schlicht N, Cerroni L, Fend F, et al. Mitotic rate in primary melanoma: interobserver and intraobserver reliability, analyzed using H&E sections and immunohistochemistry. *JDDG*. 2016;14:910–5.
45. Speijers MJ, Bastiaannet E, Sloot S, Suurmeijer AJ, Hoekstra HJ. Tumor mitotic rate added to the equation: melanoma

- prognostic factors changed?: A single-institution database study on the prognostic value of tumor mitotic rate for sentinel lymph node status and survival of cutaneous melanoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:2978–87.
46. Tejera-Vaquerizo A, Nagore E, Herrera-Acosta E, Martorell-Calatayud A, Martín-Cuevas P, Traves V, et al. Prediction of sentinel lymph node positivity by growth rate of cutaneous melanoma. *Arch Dermatol.* 2012;148:577–84.