

Cáncer de piel en el anciano (III). Melanomas. Carcinomas con diferenciación folicular. Carcinomas de células de Merkel. Sarcomas

**FRANCISCO M. CAMACHO MARTÍNEZ¹, LARA FERRÁNDIZ PULIDO²,
JUAN JOSÉ RÍOS MARTÍN³, CAROLINA VILA SAVA⁴**

¹CATEDRÁTICO DE DERMATOLOGÍA MÉDICO-QUIRÚRGICA Y VENEREOLÓGIA. JEFE DEL DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA. HOSPITAL VIRGEN MACARENA. SEVILLA. ²DIRECTORA DE LA UNIDAD DE GESTIÓN DE DERMATOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA. SEVILLA. ³UNIDAD DE GESTIÓN DE ANATOMÍA PATOLÓGICA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA. SEVILLA. ⁴MIR 2. UNIDAD DE GESTIÓN DE DERMATOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA. SEVILLA.

Resumen: En este último capítulo comentaremos los aspectos de los melanomas en el anciano, insiendiendo en el estadiaje de los melanomas según la clasificación 2010 de AJCC. Posteriormente estudiaremos los carcinomas foliculares, pilomatrixcarcinoma y tumores malignos derivados de la vaina epitelial externa; los merkelomas y los cuatro tipos de sarcomas: dermatofibrosarcoma protuberans, fibrohistiocitoma maligno, angiosarcoma y sarcoma de Kaposi tanto el endémico o clásico como el epidérmico propio de los inmunodeprimidos.

Palabras clave: Melanomas. Carcinomas foliculares. Merkelomas. Sarcomas.

Monogr Dermatol 2014; 27: 67-89
DOI:10.4463/MD.2014.27.1.5149

SKIN CANCER IN ELDERLY (III). MELANOMAS. CARCINOMAS WITH FOLLICULAR DIFFERENTIATION. CARCINOMAS OF MERKEL CELLS. SARCOMAS

Abstract: In this last chapter, we will comment the aspects of the melanoma in the elderly, insisting in staging of melanomas according to 2010 AJCC classification. Posteriorly we will study the follicular carcinomas such as pilomatrix carcinoma and malignant tumors from the outer root hair; Merkel cell carcinomas and the four types of sarcomas: dermatofibrosarcoma protuberans, malignant fibrous histiocytoma, angiosarcoma and Kaposi sarcomas such as endemic or classic as the epidemic or in immunosupressed.

Key words: Melanomas. Follicular carcinoma. Kerkelomas. Sarcomas.

Monogr Dermatol 2014; 27: 67-89
DOI:10.4463/MD.2014.27.1.5149

I. MELANOMAS

– *Introducción.* Puesto que hasta ahora nos hemos referido al cáncer de piel no melanoma, este capítulo quedaría incompleto si no mencionáramos y discutiéramos algunos aspectos del melanoma. No obstante, no queremos hacer un tratado sobre el melanoma sino comentar aspectos generales y particulares del melanoma en el anciano.

– *Epidemiología.* La incidencia del melanoma ha experimentado un progresivo aumento en todo el mundo desde 1950, siendo paralela a la mortalidad, aunque recientemente se ha comprobado una reducción de esta última que se relaciona con la efectividad de la prevención secundaria¹. A modo de resumen podemos indicar que en 1995 hubo en EE.UU. una incidencia de 15,2/100.000 habitantes, cifra que se había ido incrementando desde 1970. Pero lo que llama la atención es que si el incremento de incidencia ha sido anual, excepto entre 1989 y 1990, con 12,5 y 12,3 respectivamente, el de mortalidad se mantiene en 2,5/100.000 desde 1989. En 1999 se estima que hubo 42.000 nuevos casos y una mortalidad de 7.300 pacientes, y se preveía y cumplió que en el año 2000 aparecería 1 melanoma por cada 75 individuos que tengan una vida media de 75 años, lo que supone una incidencia previsible del 16,6/100.000². En Austria se ha efectuado una revisión epidemiológica demostrándose que la incidencia de melanoma por sexos en la década de los 2000 se vio claramente aumentada en ambos sexos pasando de 4,9/100.000 en 1983 a 10,5 en el 2008. En el periodo de 2006-2008 el riesgo de desarrollar un melanoma a lo largo de la vida fue de 1/123 (1/128 para mujeres y 1/117 para hombres). En 2008-2010 la mortalidad masculina fue 1,7 veces mayor que la femenina y el riesgo de muerte por melanoma alcanzó la cifra de 1/570 (1/705 hombres y 1/434 mujeres)³. Entre los factores de riesgo de desarrollar melanoma en caucásicos, además de presentar marcadores y precursores, hay que tener en cuenta la irradiación solar⁴⁻⁶ y, aunque no es un hecho absolutamente probado porque hay pocos trabajos, la irradiación con las lámparas de bronceado⁷.

En los últimos años ha aumentado considerablemente la incidencia de melanomas y también el conocimiento de sus medios diagnósticos y factores pronósticos, tanto clínicos como dermatopatológicos, lo que nos ha permitido su mejor control. Aunque los detallaremos más adelante, no cabe duda que el parámetro pronóstico revolucionario para el control de melanomas fue la “medición micrométrica de Breslow”, incluso más que el actual “volumen de la masa tumoral”. Lo más importante para estimar el pronóstico y plantear el tratamiento más adecuado es conocer el estadio tumoral.

Pero en este capítulo lo que más nos interesa es comentar la epidemiología del melanoma en ancianos. El porcentaje anual de melanomas desarrollado en personas de más de 75 años fue del 11,9% frente al 7,1% en personas menores de 49 años y del 6,9% en personas entre 50 y 74 años³, sin relación con el sexo aunque fue casi en doble en varones (16,1/7,7). Y respecto a la mortalidad fue de 5,6 en los mayores de 75 años, de 0,7 en los menores de 49 años y de 2,2 en los de edades comprendidas entre 50 y 74 años. La mortalidad por sexos en mayores de 75 años fue del 8,4 en varones y de 2,8 en mujeres³.

– *Marcadores y precursores.* Muy brevemente recordaremos que, precisamente por lo bien que conocemos en la

actualidad los precursores del melanoma, se logra reducir la mortalidad del melanoma.

Entendemos por “marcador” la neoformación que puede llegar a evolucionar a melanoma, y como “precursor” aquella que si se deja evolucionar, con el tiempo, en la mayoría de ocasiones, acaba convirtiéndose en melanoma^{2,8}.

Entre los marcadores aceptamos en la actualidad tres tipos: a) nevos pigmentocelulares adquiridos⁹ que modifican su aspecto clínico, al menos en una de las cinco características siguientes: asimetría, bordes imprecisos, color cambiante, diámetro superior a 6 mm, y elevaciones papulosas en la superficie; b) nevos atípicos o de Clark¹⁰, c) nevos pigmentocelulares congénitos^{11,12}, que pueden ser: 1. gigantes, si miden más de 20 cm o más de 10 cm² y presentan un riesgo de transformación en melanoma del 6,3%, 2. medianos, que miden entre 1,5 y 19,9 cm, y tiene un riesgo del 2,5-8%, y 3. pequeños, que serán menores de 1,5 cm de diámetro y su potencial de malignización es 25.000 veces superior a lo esperado, en total como los medianos. En personas de más de 60 años se maligniza 1 de cada 20². Y el único precursor que aceptamos es el “lentigo maligno”^{2,8} que también podríamos considerarlo como melanoma *in situ*.

– *Aspectos clínicopatológicos.* La clásica división del melanoma en M. *in situ* y M. en “periodo de estado” ha sido modificada, especialmente en lo que se refiere a las formas en periodo de estado. Así, la clasificación actual propuesta por Cockerell¹³ la desarrollamos en la tabla I.

Tabla I. Clasificación de los melanomas

- a) M. “in situ”; “Lentigo maligno”.
- b) M. “en periodo de estado”:
 1. Lentigo maligno melanoma (LMM).
 2. Melanoma de extensión superficial (SSM).
 3. Melanoma nodular (NM).
 4. Melanoma desmoplásico (DM).
 5. Melanoma lentiginoso acral (AM).
 6. Melanoma de mucosa (MM).

– *Crítica de esta clasificación.* En muchas ocasiones hay un solapamiento entre estos tipos de melanoma, sobre todo en lo referente a la presencia de nódulos en cualquiera de estas formas; no obstante, el pronóstico no varía significativamente entre ellos cuando el control se hace por el grosor, esta sería una forma de definir clínico-histológicamente los melanomas pero es obligado que detrás se indique el índice de Breslow.

a) *Precursores:*

• *Lentigo maligno* (melanoma *in situ* sobre piel dañada por el sol). El lentigo maligno fue descrito por Johnathan Hutchinson en 1892 pensando que se trataba de un proceso benigno. Sucede con mayor frecuencia en individuos que han estado expuestos durante años a la luz solar¹⁴, especialmente en caucásicos de piel delicada que tienen más de 50 años, localizados en cabeza y cuello. Las localizaciones preferentes, en orden de frecuencia, son mejillas, región temporal, pirámide nasal, frente, cuello y antebrazos. No hay diferencia de sexos puesto que según las estadísticas dan ligeras diferencias a mujeres u hombres.

Clínicamente ya sabemos que se trata de una mancha irregular, marrón o negra, con diferencias de pigmentación en la superficie pues presenta frecuentemente zonas hipopigmentadas.

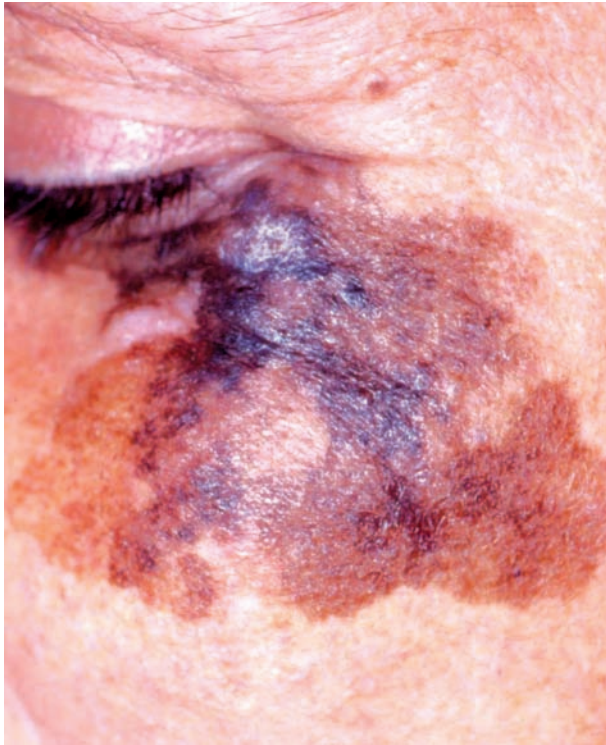


Figura 1. *Lentigo maligno melanoma.*

Dermatopatológicamente es benigno puesto que está confinado a la epidermis, y por tanto sin capacidad de invasión o causar metástasis. Además, afortunadamente el lentigo maligno suele permanecer en su situación de intraepitelial muchos años, de 10 a 20 y a veces más años. No obstante, con el tiempo un grupo de melanocitos pueden penetrar la dermis y a partir de este momento hay riesgo de metástasis. El crecimiento dentro del epitelio de los melanocitos ha sido denominado por Clark¹⁵ "crecimiento radial u horizontal". Nos referiremos más adelante a este concepto.

b) *Melanomas en periodo de estado.*

b1) *Lentigo maligno melanoma.* Es el que más nos interesa ya que afecta fundamentalmente la 70 u 80 década de la vida y más a mujeres² en una proporción 4/1. Comienza sobre su precursor, el lentigo maligno, también llamado "melanosis precancerosa de Dubreuilh", "lentigo maligno preinvasivo" o "peca melánica de Hutchinson". Las lesiones más pequeñas tienen una gama de colores dentro del gris, el marrón y marrón-negruzco y negro. En el momento del diagnóstico suele tener un tamaño medio de 2,7 cm (1-3 cm de diámetro), pero también se han descrito lesiones de 8 cm o más. La lesión se extiende y regresa de forma no homogénea a lo largo de los años, siendo esta regresión una característica de este tumor y se expresa por áreas de color gris o blanco (fig. 1). Los bordes se hacen geográficos con complejas digitaciones y puede permanecer hasta 40 o 50 años antes de desarrollar la fase vertical. Algunas lesiones tienen un componente verrugoso que puede ser localizado (fig. 2) o afectar a toda la lesión, semejando una queratosis seborreica^{2,16}.

b2) *Melanoma de extensión superficial.* Es la forma más frecuente de melanoma pues sucede en el 40-68,9% de los casos². Se asocia a historia de intermitente exposición solar con quemaduras que causan ampollas en espalda de varones



Figura 2. *Lentigo maligno melanoma sobre el que se ha desarrollado un melanoma nodular.*

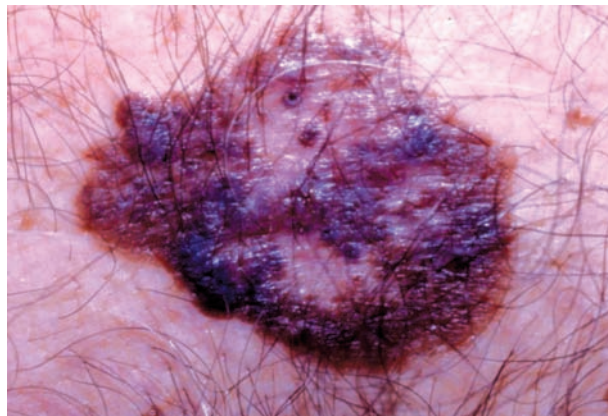


Figura 3. *Melanoma de extensión superficial. Típicas áreas de hipopigmentación.*

y piernas de mujeres⁴. Es la forma más frecuentemente observada en personas entre 25-50 años y la que más se desarrolla desde los "nevus atípicos" y "nevus congénitos".

Suceden con mayor frecuencia en personas con fototipos I y II que han sufrido en la preadolescencia quemaduras solares. Clínicamente ya sabemos que son placas, con algún nódulo o elemento papuloso en la superficie, de bordes mal limitados, color mezcla de marrón, rosado, rosa, azul grisáceo o negro, con áreas de hipopigmentación (fig. 3).

Cuando miden menos de 6 mm el melanoma suele estar confinado al epitelio en "fase de crecimiento radial" pero cuando son mayores, especialmente por encima de 25 mm, siempre muestra una fase de "crecimiento vertical" con invasión dérmica lo que, indiscutiblemente, le confiere peor pronóstico.

b3) *Melanoma nodular.* Sucede en una proporción del 10-15% en caucásicos. Suele aparecer más en varones de 50-60 años, especialmente en tronco. En mujeres se localizan en piernas. Clínicamente son elementos papulosos o nodulares, de color negro o gris aunque hay variantes rosadas amelanóticas, que crecen rápidamente y tienden a la ulceración (fig. 4). Es el tipo más agresivo y con mayor tendencia a metastatizar². En menos del 5% de los casos es amelanótico.



Figura 4. Melanoma nodular, ulcerado.

Dermatopatológicamente se comprueba un crecimiento de los melanocitos atípicos hacia la dermis; es decir “*crecimiento vertical*”. Esta invasión suele ser rápida y por supuesto mucho más precoz que en las otras formas.

b4) *Melanoma desmoplásico*. Descrito en 1971 por Conley¹⁷ refiere un “*variante histológica*” con células fusiformes que representa el 1% de todos los melanomas¹⁸. Clínicamente el único dato que puede hacer sospechar su presencia es que bajo una lesión tipo melanoma *in situ*, o con las características de otro tipo de melanoma, se comprueba a la palpación que son duros, similares a las cicatrices o a los dermatofibromas. Son muy raros en mucosas y zonas acras, y bastante frecuentes en tronco y extremidades especialmente de personas que han recibido daño solar crónico, por lo que su precursor más frecuente es el lentigo maligno¹⁴, y también radiaciones ionizantes e incluso en cicatrices de quemaduras. También se han observado en paladar, labios, vulva, ano y conjuntiva.

Como su diagnóstico es siempre dermatopatológico, sólo se logra cuando la extirpación ha sido completa y se revisa la totalidad de la pieza. Con inmunohistoquímica se comprueba que sus células son positivas para S100 y habitualmente negativas para HMB-45¹⁸.

Las recidivas locales son muy frecuentes alcanzando entre el 22% y el 77%, especialmente por la tendencia de este tipo de melanoma al neurotropismo. Cuando se observan metástasis, al contrario de otro tipo de melanomas, no suelen afectar a los ganglios.

b5) *Melanoma lentiginoso acral*. Aunque este tipo de melanoma fue comprobado hace muchos años, no fue en realidad descrito hasta 1977¹⁹. En caucásicos sólo se observa en el 5%; sin embargo, es el que predomina en asiáticos, afroamericanos y otros individuos de color. Su nombre implica la localización en los dedos (fig. 5), especialmente en la unidad ungueal, y en las palmas y plantas. Tienen mayor predilección por mujeres de edad avanzada.

Aunque lo habitual es que sea plano y que tenga bordes muy difusos y abundantes cambios de color en superficie (fig. 6), pueden encontrarse zonas con elementos papulosos y nodulares que suelen ser las que marcan la penetración dérmica. Sin embargo, esta penetración en profundidad puede también observarse en las zonas maculosas.

Clínicamente es muy importante conocer el “signo de Hutchinson” pues permite diferenciar el melanoma de otros tumores subungueales. Este signo, que aparece en el melano-



Figura 5. Melanoma lentiginoso acral subungueal.



Figura 6. Melanoma lentiginoso acral plano, de bordes difusos y con cambios de color en superficie. Destrucción de la uña en la porción lateral externa.

noma subungueal, define la “existencia de una pigmentación que procede del epitelio del lecho ungueal y que alcanza el pliegue ungueal proximal y la cutícula”. Recientemente se ha señalado que el melanoma subungueal tiene también unos criterios diagnósticos que, como regla nemotécnica, se inician por las seis primeras letras del abecedario: a) (Age) Edad entre la 50-70 década. b) Banda en el lecho ungueal, marrón o negra, de borde irregular. c) Cambio rápido de tamaño y forma. d) Dedos afectados, principalmente el primer dedo del pie. e) Extensión del pigmento hasta el pliegue ungueal proximal (signo de Hutchinson). f) Familiares afectos de melanoma o nevos atípicos²⁰.

Dermatopatológicamente son como los lentigos malignos, pero al contrario de ellos su pronóstico es muy malo porque suelen tardar años en diagnosticarse. Con inmunohistoquímica se observa S100 y HMB-45 positivas pero, naturalmente, citoqueratinas negativas²⁰.



Figura 7. Melanoma vulvar.

b6) *Melanomas de mucosas*. En la clasificación de Clark, el melanoma lentiginoso acral se conocía también como "PPSM melanoma"; es decir, "melanoma palmar, plantar, subungueal y de mucosa" porque la descripción de Clark fue para separar un grupo de melanomas no muy frecuentes con localización especial y mala evolución. Con posterioridad, otros autores han separado, parece que con razón, los melanomas de mucosas de los de porción distal de extremidades.

Estos melanomas de mucosas, que suponen sólo el 5%, o quizás menos, localizan en vulva (fig. 7), vagina, cavidad oral, nasofaringe y senos paranasales, y muy excepcionalmente en canal anal, porción distal de la uretra, intestino, vejiga urinaria y árbol traqueobronquial. Suelen ser negros o grises pero cuando excepcionalmente son amelanóticos su diagnóstico es difícilísimo.

– *Variantes no habituales:*

- *Melanoma amelanótico*. Dependiendo de las zonas geográficas y la localización puede ser más frecuente de lo que parece; por ejemplo, no es tan infrecuente en la planta de los pies e incluso subungueales en caucásicos (fig. 5). En ocasiones se comprueba un halo hipopigmentado alrededor, que algunos interpretan como signo de regresión. No obstante, aunque lo consideremos un signo de regresión no debe confundirse con benignidad ya que, por el contrario, sería un marcador de extirpación inmediata (fig. 8). Su color rosa o rojo les hace confundirse frecuentemente con lesiones inflamatorias, botriomicomas (fig. 9), carcinomas de células basales e incluso fibromas. El diagnóstico dermatopatológico es el único que permitirá distinguir.

- *Melanoma verrugoso*. Se caracteriza por presentar una superficie gruesa, rugosa, cubierta de escamas y costras. Dermatopatológicamente se comprueba que el componente verrugoso es una marcada hiperplasia epitelial.



Figura 8. Melanoma amelanótico con halo vitiligoideo en mejilla izquierda.



Figura 9. Melanoma amelanótico que puede confundirse con lesión inflamatoria.

- *Melanoma polipoide*. Son los que presentan un pedículo en su base y la mayor parte de su componente se encuentra por encima de la superficie de la piel.

- *Melanomas sarcomatoides*. Aunque clínicamente no hay forma de diagnosticarlos, dermatopatológicamente son melanomas que tienen el aspecto de los sarcomas, recordando especialmente al rhabdomiocarcinoma.

- *Nevo azul maligno*. Es un término confuso para definir un melanoma que crece en el interior de un nevo azul²¹.

- *Melanomas de mínima desviación*. Es un nombre que ya se utiliza poco pero hace unos 4-5 años tuvo gran aceptación. Son melanomas que tienen gran cantidad de datos histológicos similares a los nevos.

Hay varias formas: a) *Melanomas nevoideas*, que están constituidos por pequeños melanocitos redondos que se encuentran en la dermis de un nevo. Este tipo de melanoma de mínima desviación, descrito por Schmoeckel, no es tan inocuo como parece pues de los 33 que se describieron, a los 5 años 15 de ellos habían tenido metástasis. Otros nombres con los que se ha denominado son: *melanomas de células balonzantes*, constituidos por grandes células de citoplasma pálido, *melanoma verrugoso pseudonevoide* e incluso *melanoma verrugoso-queratósico*. Clínicamente pueden aparecer como cualquiera de las formas clínicas típicas de melanoma. b) *Melanoma spitzoide*, que recuerda al nevos de Spitz aunque hay una serie de criterios para diferenciarlo, especialmente que no posee cuerpos de Kamino²².

– *Criterios para el diagnóstico diferencial entre los melanomas y los melanomas in situ.* Los criterios diagnóstico diferenciales son arquitecturales puesto que la forma de los melanocitos, aunque puede variar, no permitiría ni tan siquiera asegurar el carácter de benignidad²³. Los resumimos en la tabla II. Vollmer sugiere que la dinámica de la epidermis es suficiente para modificar los patrones del melanoma en su interior²⁴.

Tabla II. Criterios de diagnóstico histológico de los melanomas^{25,26}

1. Arquitecturales:

- Asimetría.
- Pobre delimitación.
- Ausencia de maduración de los melanocitos en el progresivo descenso de la dermis.
- Nidos de melanocitos dentro de la epidermis a distancias variables.
- Confluencia de nidos de melanocitos.
- Ausencia de cohesión de melanocitos en algunos nidos.
- Melanocitos dispersos por encima de la unión dermoepidérmica.
- Predominancia de melanocitos individuales sobre los dispuestos en nidos en algunos campos de gran aumento.
- Los melanocitos dispuestos individualmente no se distribuyen de forma homogénea.
- Los melanocitos se distribuyen en el epitelio anexial siguiendo el mismo patrón que sigue en la epidermis.
- La melanina no se distribuye de forma simétrica en la epidermis, anejos y dermis.

2. Citológicos:

- Los melanocitos pueden ser atípicos.
- Melanocitos en mitosis.
- Los melanocitos pueden presentar necrosis.

– *Dermatoscopia en el diagnóstico de los nevos atípicos o displásicos y melanomas.* Hoy admitimos varios criterios dermatoscópicos o de microscopía de epiluminiscencia para el diagnóstico de melanoma y melanoma *in situ*²⁷. Relacionamos los 9 más frecuentes en la tabla III que son los 9 criterios protocolizados por la New York University²⁸.

Tabla III. Signos diagnósticos por dermatoscopia de los nevos atípicos

1. Red periférica pigmentaria, que señala el pigmento de la capa basal.
 2. Glóbulos marrones, que representan las tecas en la epidermis.
 3. Puntos negros, que señalan los gránulos de melanina en la capa córnea.
 4. Pseudópodos, que sería la fase de crecimiento radial de un melanoma.
 5. Areas azul grisáceas de aspecto lechoso, suponen pigmentos en niveles más profundos.
 6. Depigmentación con tonos blanquecinos, ausencia de pigmento o regresión.
- **Otros signos posibles de comprobar en nevos atípicos:**
7. Orificios tipo comedón.
 8. Quistes tipo millium
 9. Areas rojo azuladas
 10. Telangiectasias.

Por tanto, nadie duda en que los últimos 20 años la introducción de la dermatoscopia y la teledermatología²⁹ ha permitido una importante mejoría diagnóstica en las clínicas dermatológicas³⁰ con una repercusión favorable sobre

el pronóstico inicial de los pacientes con melanoma. Dermoscópicamente los melanomas de cuero cabelludo muestran velo blanco-azulado, manchones irregulares, fenómenos de regresión, hipopigmentación difusa y red pigmentaria atípica³¹, incluso en el lentigo maligno melanoma recientemente se han descrito 3 nuevos criterios sobre los ya clásicos de Stolz: patrón tipo diana, incremento de la intensidad de la red vascular y estructuras romboidales de color rojo³².

– *Estadaje de los melanomas. Clasificación 2010 de AJCC.* Aunque desde hace muchos años hemos empleado la clasificación del Hospital Anderson, en la actualidad se utiliza la clasificación TNM y en estadios de la AJCC, de la que en 2010 se ha publicado la 7ª versión (tablas IVa, IVb)^{25,33}.

– *Factores pronósticos.* Hay unos factores clínicos y otros histológicos³⁴. Entre los *clínicos* destacan la edad, sexo, localización, exposición solar, morfología macroscópica, diseminación del tumor, y entre los *histológicos*, el espesor de Breslow en mm (fig. 10), la presencia o no de ulceración, el índice de mitosis y la existencia de satelitosis microscópica. El resto de factores histológicos como el nivel de Clark, el tipo histológico, la densidad y localización del infiltrado inflamatorio, la existencia o no de regresión, la atipia o la asociación a nevos no son contemplados para el estadaje. Otros datos utilizados en el pasado para estimar el comportamiento de los melanomas como la ploidia, cuantificación de organizadores nucleolares AgNOR³⁵ o la expresión de antígenos de clase II, no son de utilidad en la práctica diaria.

De todos los parámetros o factores mencionados, quisiera-mos considerar algunos; por ejemplo, en cuanto al sexo y, en la mujer, el embarazo³⁶. Merece la pena recordar que parece que sólo puede considerarse como factor negativo en caso de que ya existan metástasis puesto que los melanomas en estadio I no se comportan de modo diferente³⁷; sin embargo, si hay metástasis deben evitar el embarazo pues entre otros motivos las células del melanomas son capaces de atravesar la placenta. Como la mayoría de las recidivas aparecen en los 2-3 primeros años, debería recomendarse a las mujeres que deseen quedarse embarazadas que esperen esos 2-3 años. Otro parámetro a comentar es la localización porque se ha escrito mucho sobre la importancia pronóstica de las áreas

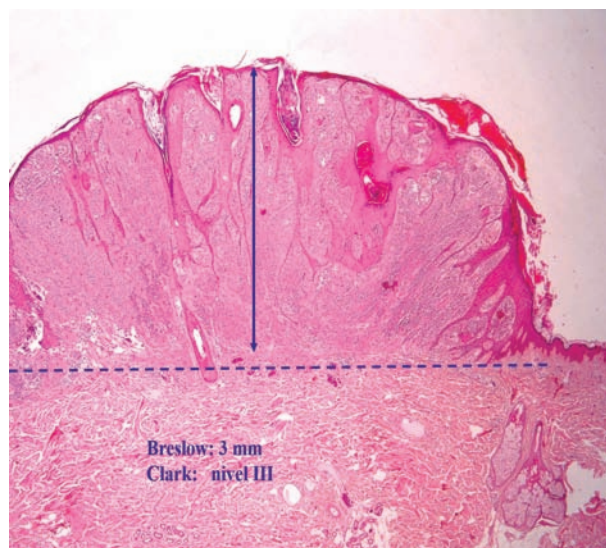


Figura 10. Melanoma de 3 mm de espesor de Breslow.

Tabla IVa. Clasificación TNM. Estadíaje del melanoma (AJCC 2010)

TX	No se puede evaluar el tumor primario (por ejemplo, melanoma que ha sido sometido a legrado o melanoma con marcada regresión).
T0	No hay prueba de un tumor primario.
Tis	Melanoma in situ.
T1	Melanomas ≤ 1,0 mm de grosor.
T2	Melanomas 1,01–2,0 mm.
T3	Melanomas 2,01–4,0 mm.
T4	Melanomas >4,0 mm.

Nota: las subcategorías a y b de T se asignan sobre la base de ulceración y número de mitosis por mm² como se muestra a continuación:

Clasificación T	T Grosor (mm)	Estado de ulceración/mitosis
T1	≤ 1,0	a) sin ulceración y mitosis < 1/mm ² . b) con ulceración o mitosis ≥ 1/mm ² .
T2	1,01-2,0	a) sin ulceración. b) con ulceración.
T3	2,01-4,0	a) sin ulceración. b) con ulceración.
T4	> 4,0	a) sin ulceración. b) con ulceración.
NX	Pacientes en los que no se pueden evaluar los ganglios regionales (por ejemplo, extirpados anteriormente por alguna otra razón).	
N0	No se ha detectado metástasis regional alguna.	
N1-3	Metástasis regional sobre la base del número de ganglios metastásicos y la presencia o ausencia de metástasis intralinfáticas (metástasis en tránsito o satélites).	

Nota: subcategorías N1–3 y a–c asignadas como se muestra a continuación:

Clasificación N	N.º de ganglios metastásicos	Masa metastásica ganglionar
N1	1	a) micrometástasis. ^a b) macrometástasis. ^b
N2	2-3	a) micrometástasis. ^a b) macrometástasis. ^b c) metástasis en tránsito/satélites(s) sin ganglios metastásicos.
N3	≥ 4 nódulos metastásicos o nódulos apelmazados o metástasis en tránsito/satélite(s) con ganglio(s) metastásico(s).	

N.º = número.

^aLas micrometástasis se diagnostican después de una biopsia de ganglio linfático centinela y de haberse completado la linfadenectomía (si es que se llevó a cabo).

^bLas macrometástasis se definen como metástasis ganglionares, clínicamente detectables y que han sido confirmadas mediante linfadenectomía terapéutica o cuando la metástasis ganglionar exhibe una extensión extracapsular macroscópica.

M0	No hay prueba de metástasis a distancia.
M1a	Metástasis cutáneas, subcutáneas, o a ganglios linfáticos distantes.
M1b	Metástasis a los pulmones.
M1c	Metástasis a todos los sitios viscerales o metástasis a distancia a cualquier sitio combinada con un nivel sérico elevado de LDH.

Nota: la LDH sérica se incorpora a la categoría M como se muestra :

Clasificación M	Localización	LDH sérica
M1a	Metástasis cutánea a distancia, subcutánea o metástasis ganglionar.	Normal.
M1b	Metástasis pulmonares.	Normal.
M1c	Todas las demás metástasis a distancia. Cualquier metástasis a distancia.	Normal. Elevado.

LDH = lactato deshidrogenasa.

Tabla IVb. Estadios anatómicos/grupos pronósticos

Estadíaje clínico ^a				Estadíaje patológico ^b			
Estadio	T	N	M	Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	Cualquier T	≥ N1	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
					T1-4b	N1b	M0
				IIIC	T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
Cualquier T	N3	M0					
Cualquier T	Cualquier N	M1					
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

^aEstadíaje clínico incluye la microestadificación del melanoma primario y evaluación clínica o radiológica de las metástasis. Según lo convenido, se debe utilizar luego de una escisión completa del melanoma primario con evaluación clínica de las metástasis regionales y a distancia.

^bEl estadíaje patológico incluye la microestadificación del melanoma primario e información patológica sobre los ganglios linfáticos regionales luego de una linfadenectomía parcial o total. Se exceptúan los pacientes en estadio patológico 0 o IA; estos no requieren evaluación patológica de sus ganglios linfáticos.

BANS (back, arm, neck, scalp), no se ha llegado a demostrar³¹. Parece lógico que las localizaciones en la espalda tarden más en ser vistas por el paciente mientras que las del cuero cabelludo se ven con mayor facilidad, pero todo es hipotético. Lo único que ha podido demostrarse es que las áreas BANS tienen significado pronóstico negativo en los pacientes con melanoma estadio II.

Y comentaremos por reciente y sorprendente el hecho de que se ha demostrado que en pacientes americanos varones mayores de 35 años y mujeres mayores de 65 años hay una relación directa como factor de riesgo entre exposición a los ultravioletas solares y la mayor incidencia de melanomas primarios, mientras que no se comprueba esta relación en personas más jóvenes de ambos sexos por lo que los autores insisten en la necesidad de más estudios para poder determinar si la exposición a fuentes artificiales de UV pudiera tener un efecto beneficioso sobre la presencia de melanoma en exposición solar³⁷. Este planteamiento no está claro pues Little y Eide³⁸ comprueban un aumento de la incidencia de melanomas en mujeres jóvenes que relacionan con el aumento reciente del bronceado artificial. En cualquier caso, hoy sabemos que la incidencia de melanomas es mayor en los grupos socioeconómicos de más alto nivel que son los que tienen más

tiempo para dedicarse a los deportes con exposición solar. También se sabe que 50 horas o más de uso de camas solares triplica el riesgo de desarrollar melanomas³⁹.

Entre los factores histológicos queremos comentar el espesor de Breslow, también llamado "espesor tumoral", o "índice de Breslow", que mide desde el estrato granuloso al punto más profundo de penetración celular. Se ha demostrado que tiene mayor valor predictivo que los niveles de invasión cuando se ha efectuado un análisis multivariante⁴⁰ aunque Breslow consideraba que todos los melanomas menores de 0,76 mm tenían buen pronóstico, y malo todos los superiores a 3 mm, con posterioridad, otros grupos de trabajo han definido otras variables de grosor. En la actualidad, la clasificación de la AJCC considera 4 estadios en relación al Breslow: < 1 mm, 1,01 a 2, 2,01 a 4 y > 4 mm. No obstante, el espesor de Breslow no es un factor infalible ya que se ha comprobado que el 4,8% de los llamados "melanomas delgados" (menores de 0,75 mm) son capaces de metastatizar.

Por último, en cuanto a la expresión del proto-oncogén *bcl-2* en los melanomas no parece guardar relación con su expansión maligna, puesto que también se ha demostrado en los nevos^{41,42}; sin embargo, la detección de este oncogén inhibi-

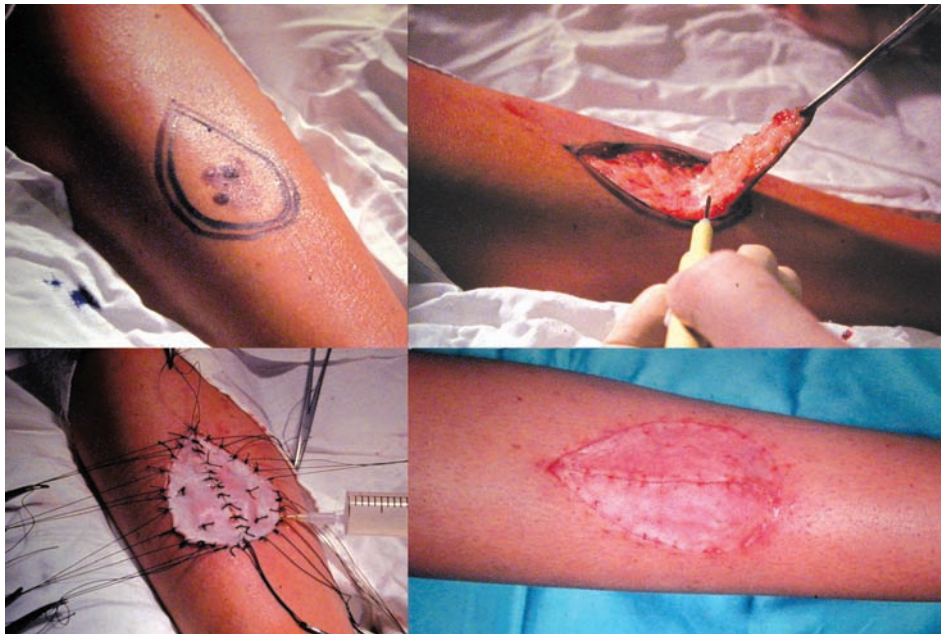


Figura 11. Melanoma de extensión superficial en pierna de mujer. Tratamiento mediante escisión e injerto con resultados finales muy aceptables.

dor de la apoptosis podría estar en relación con la característica resistencia de los melanomas a la quimio y radioterapia⁴³. Y aunque el espectro genómico de los melanomas no está completamente definido, sabemos que los melanomas de células espinosas, pueden tener mutaciones en los genes *BRAF*, *NRAS* y *c-KIT* lo que se puede demostrar con técnicas de pirosecuenciación⁴⁴. Siempre o casi siempre hay mutaciones *BRAF* que pueden ser *V600F* o *V600R*, lo que se está utilizando en el momento actual para el tratamiento personalizado del melanoma⁴⁵.

– *Consideraciones sobre los factores pronósticos.* Todos estos factores ayudan a tener una idea aproximada de la supervivencia de los pacientes con melanomas, especialmente en estadio I, datos que han permitido crear a la Academia Americana de Dermatología un "Programa de Pronóstico de Melanomas" que es ampliamente utilizado por su utilidad^{25,46}. Sin embargo, en los melanomas, al contrario que en otro tipo de tumores, no se puede hablar de curación a los diez años de haberse extirpado el tumor, pues no es infrecuente comprobar cómo muchos años más tarde surge la metástasis. Aunque las estadísticas varían, habiéndose dado porcentajes de metástasis a los diez años entre 5-10%, creemos que la más creíble es la del Departamento de Dermatología de Los Angeles al haberse realizado el seguimiento de diez años en 956 pacientes, demostrándose un 0,84% de recidivas tardías por lo que recomiendan revisiones anuales de por vida⁴⁷. La "Conferencia para el consenso de los NIH (National Institutes of Health) de EE.UU. "determinó que las revisiones de los pacientes con melanoma primario deben realizarse cada seis meses durante los dos primeros años pero luego anualmente, a no ser que existan nevos atípicos, en cuyo caso se harán cada 3 meses⁴⁸.

– *Posibilidades terapéuticas.* Hay una serie de medidas quirúrgicas específicas del melanoma y otras complementarias que podrían aplicarse a otros tumores cutáneos malignos. Desde hace años se ha seguido una norma que relaciona la medición micrométrica de Breslow con el margen de seguri-

dad que hay que realizar. Así, cuando el melanoma era menor de 0,76 mm se recomendaba una extirpación de 0,5 a 1 cm de margen de seguridad; pero si era mayor, la extirpación periférica debía alcanzar de 3 a 5 cm. Naturalmente que esta norma era imposible de cumplir en determinadas zonas, especialmente la cara, por lo que sólo determinadas escuelas la siguieron realizando y también con limitaciones. Realizada la extirpación, dependiendo del tamaño del defecto y de la región en que se ha efectuado la exéresis, se procede al cierre directo, a la aplicación de injertos laminares o de piel total (fig. 11) o a realizar colgajos locales (fig. 12).

Hasta 1980 extirpábamos los melanomas con un margen que variaba entre 1 a 5 cm, dependiendo de su localización (fig. 13). Desde ese año, en que se publicó el informe del "Programa de Melanoma de la Organización Mundial de la Salud" (WHOMP)⁴⁹ en el que no se encontraron diferencias de supervivencia según distintos márgenes de extirpación, se planteó un estudio multicéntrico "al azar" para valorar la influencia de los márgenes en la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad en pacientes con melanomas de menos de 2 mm de espesor. Los resultados se publicaron en 1991: dividieron 612 melanomas en dos grupos, uno de 305 pacientes a los que se les extirpó el melanoma con un margen de 1 cm y otro de 307 en los que el margen fue igual o mayor de 3 cm. Las diferencias de supervivencias, 89,6% y 90,3%, respectivamente, no fueron estadísticamente significativas y el tiempo libre de recidiva o metástasis fue de 81,6% y 84,4% a los ocho años, lo que tampoco es significativo; sin embargo, cuatro pacientes con nivel IV de Clark, intervenidos con un margen de 1 cm, presentaron recidiva local, lo que no sucedió en ninguno de los que se intervinieron con un margen mayor. Tampoco hubo diferencias en cuanto a la presencia de metástasis en tránsito, en los ganglios regionales ni a distancia⁵⁰. La conclusión de este estudio es que los melanomas con Breslow igual o menor de 1 mm deben extirparse con un margen de 1 cm a partir de los bordes del tumor, mientras que en los de más de 1 mm de espesor, deberá eliminarse un margen de aproximadamente 3 cm.



Figura 12. Lentigo maligno melano-
noma en mejilla de anciano, tra-
tado con colgajo panfacial de
rotación.



Figura 13. En los años 70 se extirpaban los melanomas con márgenes de hasta 5 cm dependiendo de la situación anatómica. Y como la escisión se hacía con bisturí eléctrico, después se extirpaba 1 cm más para que pudiera prender el injerto.

El último informe sobre la escisión quirúrgica fue referido en la "Conferencia para el Consenso". En ella, Balch y cols.⁵¹, basándose en la estadística del *M. D. Anderson Cancer Center*, recomendaron extirpación con un margen de 0,5 cm en los melanomas *in situ*, 1 cm en los que tienen un espesor de 1 mm o menos; es decir, en los "melanomas primarios", y 2 cm en los de 1 a 4 mm. Las ventajas de estas escisiones reducidas son que se pueden hacer con anestesia local, cierran directamente la mayoría de ellas y se pueden realizar de forma ambulatoria⁵¹.

Pero como siempre que se da una normativa surge controversia, recientemente Kunishige y cols.⁵², basándose en el estudio con cirugía de Mohs de 1120 melanomas *in situ*, han indicado que la extirpación con 0,5 cm de margen en los melanomas *in situ* se queda corta necesitando al menos extirpar un margen de 9 mm de piel aparentemente normal, igual

que se recomienda en los melanomas invasivos. Y aún más recientemente se ha confirmado que la cirugía de Mohs en los melanomas de cara tienen unos resultados en cuanto a recidivas locales y a distancia y media de supervivencia que los melanomas faciales invasivos tratados con amplia escisión local⁵³.

En la reciente guía práctica en Oncología del National Comprehensive Cancer Network, versión 2.2014⁵⁴, los márgenes recomendados para la escisión de los melanomas se basan en los márgenes clínicos que se consideran a la hora de la cirugía y no en márgenes histológicos (tabla V). No obstante, en casos de melanoma *in situ* de grandes proporciones, tipo lentigo maligno, se recomiendan márgenes mayores de 0,5 cm o alcanzar los márgenes histológicos negativos. Hay que tener en cuenta que estos márgenes pueden ser modificados, más bien acomodados a la situación anatómica o funcional individual.

Y sólo unas letras para el eterno problema de la *disección ganglionar* en los melanomas. Es un tema que hay que comentar porque se ha escrito y se sigue escribiendo demasiado sobre este aspecto, generalmente por personas que no saben hacer la disección y que, por tanto, además de no ser muy conscientes del riesgo que algunas conllevan, no captan la alta morbilidad que producen especialmente derivada del edema consecutivo a la eliminación de las vías linfáticas. El problema se plantea entre la oportunidad o no de

Tabla V.

Grosor del tumor	Margen recomendado
<i>In situ</i>	0,5-1,0 cm
≤ 1,0 mm	1,0 cm (categoría 1)
1,01-2 mm	1-2 cm (categoría 1)
2,01-4 mm	2,0 cm (categoría 1)
> 4 mm	2,0 cm (categoría 1)

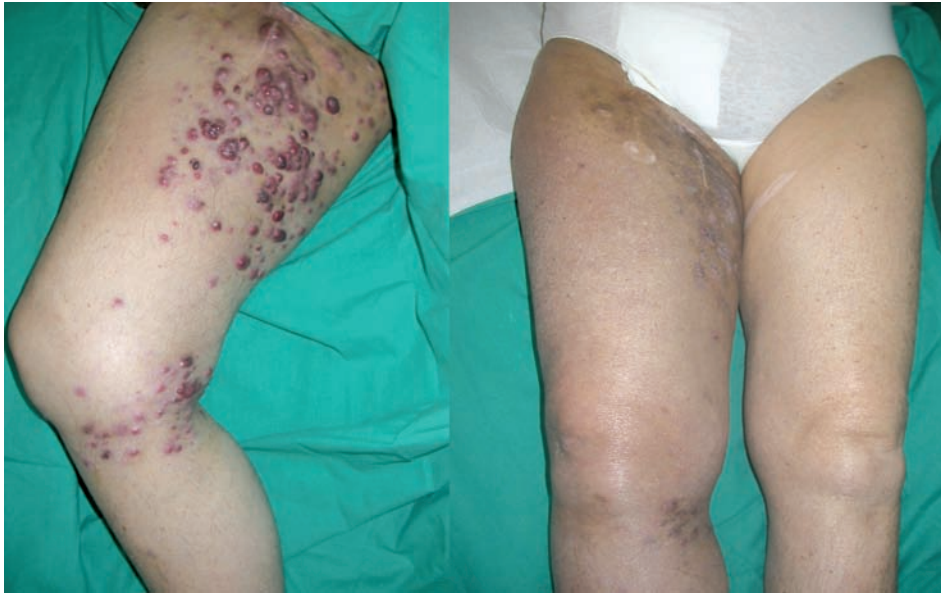


Figura 14. Melanoma localmente avanzado irresecable en miembro inferior derecho tratado con infusión del miembro aislado. Resultado a las 24 semanas. Nivel de evidencia II A, grado de recomendación B.

efectuar la disección ganglionar profiláctica. La disección terapéutica nadie duda que ha de efectuarse incluso cuando seamos conscientes de que sólo sea una terapéutica paliativa. Los argumentos frente a la disección ganglionar profiláctica es que en los estadios I y II, si no se encuentran comprometidas las cadenas ganglionares, como en el IIA, la extirpación supondría una gran morbilidad. Además, la estadística de la Clínica Mayo para estos estadios no ha demostrado mayor supervivencia en los que se efectuó frente a los que no se trataron, lo que coincide con la estadística de la Organización Mundial de la Salud realizada por Cascinelli y cols.^{48,51}. Y una razón más, cuando se movilizan células para los ganglios regionales también lo hacen para los órganos internos, como cerebro, pulmón e hígado, con lo que la disección ganglionar no hará más que aumentar la morbilidad; en una palabra, empeorar la calidad de vida del paciente. Además, los melanomas del cuero cabelludo, cara y cuello metastatizan con mucha frecuencia al cerebro por lo que hay autores que incluso cuando se plantean la disección ganglionar terapéutica de la cadena yugular abogan por la que cause menos morbilidad, respetando músculos y nervios⁵⁵. Hoy sólo se realizan terapéuticas después de haber efectuado la técnica conocida como “*biopsia selectiva del ganglio centinela*” (BSGC), técnica desarrollada en las tres últimas décadas como un método mínimamente invasivo para evaluar el estado ganglionar en pacientes con melanoma cutáneo de riesgo intermedio o alto. El objetivo es realizar el estadiaje nodal e identificar pacientes con metástasis clínicamente ocultas que pueden beneficiarse de otros tratamientos adyuvantes y por tanto tener una mayor supervivencia. Por supuesto, el hallazgo de micrometástasis permite que se considere dentro del grupo N1a de estadiaje del melanoma de la AJCC.

Y aunque la biopsia selectiva del ganglio centinela ha recibido muchas críticas, especialmente en cuanto a su valor terapéutico y pronóstico, hoy se considera, junto con la histopatología, la herramienta más útil en el estadiaje de pacientes con melanoma. Una biopsia de GC positiva es un predictor esencial para el tiempo de supervivencia libre de recidivas y supervivencia global en paciente con estadio de melanoma T4., muy superior a la ulceración del melanoma

que no se ha mostrado significativa en las serie de Göppner y cols.⁵⁶. También se ha demostrado en un metaanálisis que los pacientes con melanomas delgados que tienen un GC positivo tienen una significativa peor supervivencia comparados con los que el GC es negativo, apoyando la que la biopsia selectiva del GC juega un papel pronóstico también en estos pacientes⁵⁷.

Y para terminar unas palabras sobre el *tratamiento inmunológico complementario* que efectuamos en nuestra Unidad de Tratamiento de Melanomas. Ya no utilizamos la interleucina 2 y células LAK, ni IL-2 con TIL, ni TIL modificados genéticamente⁵⁸⁻⁶⁰, sino que realizamos tratamiento adyuvante con interferón- α 2b. Este tratamiento, único autorizado por la FDA y propuesto por John Kirkwood, se utiliza en el esquema de altas dosis con una primera fase de un mes de terapia de inducción administrando intravenosamente 20 MU/m²/5 días en semana y 11 meses de terapia de mantenimiento administrando 10 MU/m²/3 días en semana vía subcutánea^{61,62}. Los resultados son aceptables, demostrados por un análisis costo/efectividad⁶³ aunque en algún caso hemos visto el desarrollo de una sarcoidosis⁶⁴. En casos muy avanzados, con metástasis pulmonares, la vacuna autóloga M-VAX ha permitido mejorar la situación. M-VAX es una vacuna de células completas de melanoma autólogo conjugadas con el hapteno dinitrofenol-DNP, que contiene la máxima variedad de antígenos tumorales y relevantes expresados por el melanoma, y que promueve la activación policlonal de CTLs frente a las células de melanoma. Se ha demostrado, con la técnica de microdissección de nidos tumorales, que las metástasis que regresaron mostraban fuerte expresión de HLA-I mientras que las que progresaron débil expresión HLA-I, y sabemos que la expresión de moléculas HLA de clase I sobre las células tumorales es necesaria para su reconocimiento por CTLs activados^{65,66}.

También se está empleando con buenos resultados, pero que lógicamente sólo puede realizarse en melanomas de extremidades, la infusión del miembro aislado utilizando melfalán y los 7 días previos y los 7 posteriores se pueden administrar 200 mg dos veces al día de sorafenib oral (fig. 14). El problema es que sorafenib causa con cierta frecuencia carcinomas espinocelulares⁶⁷.

Por último, el descubrimiento en 2002 de la existencia de una mutación activadora del gen BRAF en aproximadamente un 50% de casos de melanoma, generalmente en aquellos localizados en áreas de exposición intermitente al sol, abrió el camino para el desarrollo de terapias dirigidas a esta neoplasia. BRAF es un miembro de la familia RAF de cinasas serina-treonina que forma parte de la cascada de transducción de señales NRAS/NRAF/MEK/ERK. La mayoría (80%) de las mutaciones de BRAF son consecuencia de la sustitución de valina por ácido glutámico (mutación V600E). Recientemente, ha sido aprobada por la FDA una droga inhibidora de BRAF mutado denominada Vemurafenib (PLX4032) que hasta la fecha ha presentado, en ensayos clínicos, resultados esperanzadores en pacientes con melanomas metastáticos, si bien causa múltiples efectos tóxicos incluyendo carcinomas espinocelulares, erupción tipo queratosis pilar, exantema tipo dermatitis seborreica y reacciones cutáneas manos-pies⁶⁸. Vemurafenib a la dosis de 150 mg/día, asociada a un inhibidor de MEK, el trametib, a la dosis de 2 mg/día, ha demostrado ser la terapéutica personalizada más eficaz en el tratamiento del melanoma metastático⁶⁹⁻⁷¹ considerándose este "tratamiento personalizado" el futuro del tratamiento del melanoma. Otras recientes dianas terapéuticas son los inhibidores de la tirosinasa de c-Kit en melanomas con mutaciones de este gen, como el imatinib, y los anticuerpos monoclonales anti-CTLA-4 inhibidores de los mecanismos de inmunotolerancia, que comentamos en las vacunas, como el ipilimumab y tremelimumab, el primero autorizado por la FDA para el tratamiento del melanoma metastático⁷⁰⁻⁷². Con estos medicamentos se ha logrado mejorar la supervivencia de pacientes con melanoma pero aún no se ha conseguido el "medicamento estrella" que cure todo tipo de pacientes^{25,71-76}.

En cualquier caso, la supervivencia en casos de estadios tardíos y personas mayores no ha mejorado en los últimos años¹⁷⁷.

II. CARCINOMAS CON DIFERENCIACIÓN FOLICULAR

II.1. Tumor maligno derivado de la matriz. Pilomatrixcarcinoma

También se conoce como "pilomatrixcarcinoma maligno", "pilomatrixcarcinoma", "carcinoma tricomatricial", "matricarcinoma" y "epiteliocarcinoma calcificante". El mejor nombre parece ser el que adoptamos de "pilomatrixcarcinoma", tumor infrecuente, pues hay unos 60 casos de los cuales 5 dieron lugar a metástasis viscerales^{25,78}, en pulmón y ganglios regionales, que aparece en personas de edad media, en forma de lesión hemisférica, con localización preferente en cara o el cuero cabelludo. Histológicamente se trata de una neoformación dérmica mal circunscrita, en ocasiones ulcerada y con áreas necrosis, constituida por islotes o cordones de células basaloideas indiferenciadas con núcleo hiperromático, nucleolo prominente y escaso citoplasma que, en algunas zonas, muestran una queratinización brusca dando lugar a islotes de células sombra. Es frecuente que se comprueben zonas de necrosis en masa en los islotes de células neoplásicas. Con frecuencia el tumor invade la dermis, tejido celular subcutáneo y estructuras adyacentes. Citológicamente el tumor muestra una gran atipia con abundantes figuras de mitosis atípicas. También pueden observarse melanocitos responsables de la pigmentación que a veces presentan estos carcinomas.

II.2. Tumores malignos derivados de la vaina epitelial externa

II.2.1. Carcinoma tricolemmal

Es un tumor raro considerado como la forma maligna de los tricolemmomas. Pueden ser de bajo grado que tienen un patrón de crecimiento lobular, células claras atípicas, abundantes mitosis y atipias y una continuidad focal con la epidermis o vaina epitelial externa, o de alto grado que son indistinguibles de los carcinomas espinocelulares. Hay que hacer el diagnóstico diferencial con el tumor triquilemmal proliferante maligno y con los acrospiromas ecinos de células claras. Aunque la histología sugiera un comportamiento agresivo suelen tener un curso indolente y no se han descrito metástasis²⁵.

II.2.2. Tumor triquilemmal proliferante maligno

Recientemente se han publicado casos de tumores triquilemmales proliferantes malignos, incluso con metástasis ganglionares^{25,79}. Presentan marcada atipia celular y un limitado crecimiento local agresivo con necrosis e infiltrado inflamatorio periférico. Además, hay pérdidas focales de la regularidad de la empalizada periférica⁸⁰.

III. CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL

Es un excepcional tumor cutáneo neuroendocrino primitivo maligno propio de adultos inmunosuprimidos y ancianos⁸¹, con marcado predominio en áreas expuestas a las radiaciones UV solares. Su aspecto clínico es variable, impreciso y poco sugestivo impidiendo diagnosticarlo "de visu" (figs. 15, 16). A menudo recidiva localmente (fig. 17) y produce metástasis ganglionares regionales, en el 50% de los casos, y a distancia⁸². No obstante, también hay casos, que llegan al 3%, de regresión completa o parcial después de biopsia⁸³. El por qué se produce esta regresión no está claro pero se relaciona con la apoptosis causada por la acción inmunológica de las células T⁸⁴ ya que el receptor para la muerte celular programada 1 (PD-1) es un receptor inhibidor que expresan las células T; es más, en el carcinoma de células de Merkel la mitad de las células T infiltrantes del tumor expresan el PD-1⁸¹.



Figura 15. Carcinoma de células de Merkel. Neoformación en nariz de anciana con un aspecto clínico poco sugestivo.



Figura 16. Carcinoma de células de Merkel. Voluminosa neoformación protuberante y blanda en antebrazo derecho.



Figura 17. Recidiva del carcinoma de células de Merkel de la paciente de la figura 15.

En su patogenia se considera el poliomavirus de células de Merkel (MCPyV) pues en el 2008 se demostró su integración clonal^{81,85,86}. Recientemente se ha relacionado el mayor tamaño del tumor y la tendencia recidivante con la deficiencia de vitamina D⁸⁷.

Al microscopio se caracteriza por gruesos cordones trabeculares, que hizo que previamente se conociera como "carcinoma trabecular" (fig. 18), y/o lóbulos compactos de pequeñas células con escaso citoplasma y amplio núcleo hiper cromático con abundantes mitosis que localizan habitualmente en dermis con prolongaciones hacia hipodermis y tejidos más profundos. A veces se observan zonas de necrosis en la masa tumoral, lo que dificulta el diagnóstico diferencial con otras neoplasias, especialmente respiratorias como el "oat cell carcinoma". En la periferia del tumor se observa un discreto infiltrado linfocítico. La presencia de gránulos neurosecretorios al microscopio electrónico, y de eno-lasa neuronal específica mediante inmunocitoquímica, permite identificarlo^{25,88}. La citología de la punción aspiración tumoral suele ser muy demostrativa pues se observa una proliferación de células pequeñas de núcleos hiper cromáticos y escaso citoplasma, y una inmunorreacción positiva con citoqueratina 20 (fig. 19).

Como su pronóstico es malo, pues metastatiza el 45-91% tanto por vía linfática como hemática, y las recidivas locales llegan a alcanzar del 30-77%⁸⁹, siempre ha de evaluarse la posibilidad de adenopatías regionales y/o de metástasis en pulmón e hígado.

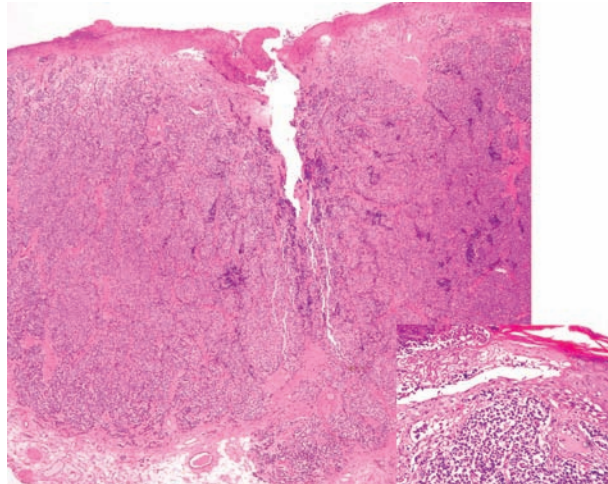


Figura 18. Carcinoma de células de Merkel. Tumor sólido ulcerado constituido por una proliferación difusa de células pequeñas, redondas y azuladas, que se distribuye en trabéculas. En el recuadro inferior se ven mucho mejor las trabéculas.

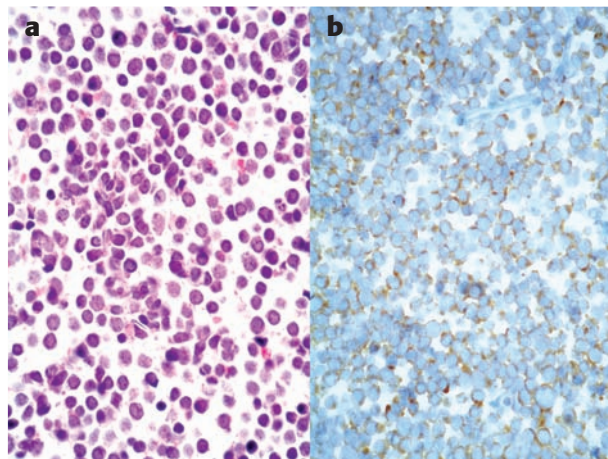


Figura 19. Carcinoma de células de Merkel. Punción aspiración: a) Proliferación de células pequeñas de núcleos hiper cromáticos y escaso citoplasma. b) Inmunorreacción positiva con citoqueratina 20.

El tratamiento ha de ser quirúrgico radical con margen de 2,5-3 cm en periferia. Algunos autores aconsejan disección ganglionar profiláctica aunque nosotros no la consideramos necesaria, especialmente por su alta morbilidad, y sí que nos parece muy adecuada la aplicación de la técnica del ganglio centinela⁹⁰. Otras terapéuticas recomendadas son la radioterapia postcirugía a las mismas dosis que para los carcinomas espinocelulares pero en un campo de actuación que supere los cinco centímetros en la periferia de la neoformación primitiva. Esta radioterapia ha de hacerse siempre que los márgenes de la escisión contacten con el tumor, cuando haya invasión vascular o si se ha efectuado disección ganglionar terapéutica⁹⁰. La quimioterapia con combinación de doxorubicina y ciclofosfamida es la que con mayor frecuencia se ha empleado pero los resultados en una plazo de seis meses no han sido buenos. Recientemente se ha preconizado como la mejor pauta de poliquimioterapia el uso combinado de cisplatin, doxorubicina y vindesina⁹¹, y otros autores prefieren la combinación de doxorubicina, epirubicina, ciclofosfamida, etopósido y cisplatin. Se han descrito seis casos de regresión

espontánea^{83,92}. Precisamente basándose en estas regresiones, Hamid y cols.⁹³ proponen utilizar anticuerpos anti-PD-1, como el lambrolizumab, que ya se demostró de utilidad en el melanoma.

IV. SARCOMAS

Sólo nos referiremos a los 4 sarcomas más frecuentes en el anciano.

IV.1. Dermatofibrosarcoma protuberante (Darier-Ferrand)

El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es una neoplasia descrita en 1890 aunque fue en 1924 cuando Darier y Ferrand^{94,95} presentaron cuatro casos y le denominaron "dermatofibrosarcoma progresivo y recidivante" o "fibrosarcoma de la piel" destacando el carácter recidivante de esta neoplasia. En la actualidad el DFSP se considera un sarcoma de bajo grado de malignidad, por su capacidad destructiva local y su marcada tendencia a las recidivas, pero con escaso potencial metastatizante.

– *Características clínicas.* El DFSP es una neoplasia poco frecuente que presenta su máxima incidencia en adultos jóvenes entre la segunda y la quinta décadas de la vida, aunque se han descrito en cualquier edad, con incidencia similar en ambos sexos y en todas las razas⁹⁶, aunque parece ser más frecuente en la raza negra, especialmente la variante pigmentada o tumor de Bednar⁹⁷.

El DFSP surge como un tumor solitario, de superficie multilobulada y forma y tamaño variable, que muestra una consistencia muy firme a la palpación ya que está adherido a la piel suprayacente, pero móvil sobre tejidos subyacentes. Se trata de un tumor de crecimiento muy lento, habiéndose descrito casos de más de 50 años de evolución⁹⁸. Inicialmente la lesión muestra una morfología de placa indurada que no sobresale sobre la superficie de la piel adyacente, recordando una placa anetodérmica, pero, con el paso del tiempo, sobre la placa se desarrollan nódulos indurados que hacen prominencia sobre la superficie (fig. 20). No obstante, parece ser que la mitad de los casos muestran ya una morfología protuberante desde su inicio. El tamaño depende del tiempo de evolución de la lesión y habitualmente oscila ente los 2 y los 5 cm de diámetro, aunque también se han descrito lesiones



Figura 20. Dermatofibrosarcoma progresivo y recidivante, de superficie abollonada, en región escapular izquierda.

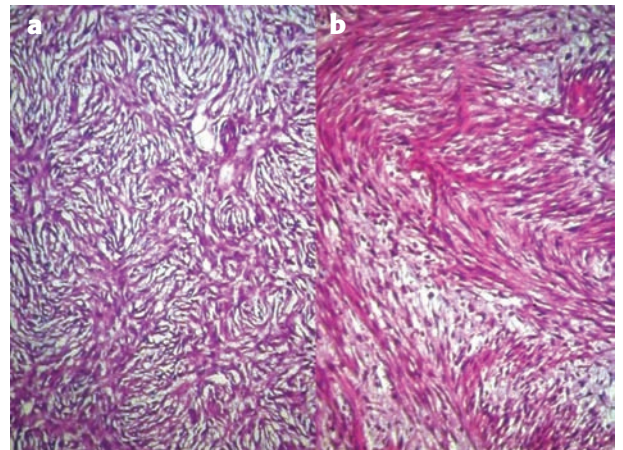


Figura 21. Dermatopatología del DFSP. a) Patrón en "rueda de carro" del DFSP. b) Patrón en "raspa de pescado".

gigantes de hasta 20 cm de diámetro. En algunos casos existe un antecedente traumático en el sitio donde se desarrolla la lesión. La localización más frecuente es el tronco, especialmente la espalda y alrededor de la cintura escapular, pero se han descrito lesiones en cualquier área de la superficie corporal. Aun así, hace años diagnosticamos un caso que se presentó como una placa anetodérmica, rojo-amarillenta, dura, de unos 8 cm de diámetro, ulcerada en el centro, localizada en cuero cabelludo^{99,100}, en la zona donde había sufrido un traumatismo previo.

– *Dermatopatología.* A pequeño aumento, el DFSP aparece como una tumoración mal delimitada que infiltra difusamente toda la dermis destruyendo las estructuras preexistentes y extendiéndose al tejido celular subcutáneo. La neoplasia aparece constituida por una densa proliferación de células fusiformes, monomorfas, de núcleo alargado y escaso citoplasma. Entre los fascículos de células fusiformes se observa escaso colágeno y pequeños capilares sanguíneos. Al menos en algunas áreas, es muy característico que las células neoplásicas en vez de disponerse en fascículos adopten un patrón en remolinos o estoriforme. En algunas de estas áreas las células fusiformes irradian desde un foco central acelular y fibroso, produciendo una imagen muy característica "en rueda de carro" (fig. 21a) y otras veces en patrón de "raspa de pescado" (fig. 21 b). Las células neoplásicas del DFSP muestran escaso pleomorfismo y el índice mitótico es bajo, habitualmente de menos de 4 mitosis por campo de gran aumento. En la mayoría de las lesiones la celularidad es más abundante en las áreas centrales que en las periféricas y en sus márgenes laterales y profundos la neoplasia muestra una arquitectura de tumor maligno con bordes infiltrantes. A veces, la lesión muestra escasa celularidad y marcada fibrosis en sus márgenes laterales y profundos y puede ser difícil establecer con seguridad los límites de separación entre la tumoración y los tejidos sanos adyacentes. En ocasiones se observa un discreto infiltrado linfocitario salpicando la lesión, así como células gigantes multinucleadas, depósitos de hemosiderina y pueden existir áreas de degeneración mixoide. También es posible observar en algunos casos espacios quísticos debido a la presencia de grandes focos de necrosis en masa, vasos dilatados y áreas de hemorragia, pero la invasión de vasos sanguíneos o linfáticos por la tumoración es excepcional. Y como en el dermatofibroma, la mayoría de las lesiones de

DFSP muestran una banda de dermis superficial respetada de espesor variable separando la epidermis de la proliferación dérmica^{25,94}. La epidermis no suele estar hiperplásica, lo que permite diferenciar este tumor del fibrohistiocitoma maligno. El tumor puede invadir la epidermis ulcerándola

Casi siempre el DFSP se extiende en profundidad infiltrando el tejido celular subcutáneo invadiendo el lobulillo hipodérmico. Esta infiltración del lobulillo hipodérmico puede adoptar dos patrones diferentes: uno que se ha denominado "en sandwich", que consiste en infiltración del lobulillo en bandas paralelas a la superficie epidérmica, y un segundo patrón denominado "en panal de abeja" en el que las células neoplásicas del DFSP filtran el lobulillo hipodérmico diseccionando adipocitos aislados o pequeños grupos de adipocitos.

De las variantes histopatológicas de DFSP merece mención especial el DFSP pigmentado o tumor de Bednar. Supone el 1-5% de todos los DFSP y parece ser más frecuente en la raza negra¹⁰¹. Aunque no está claro el origen de las células pigmentadas del tumor de Bednar, los estudios inmunohistoquímicos apoyan la idea de que la mayoría de las células neoplásicas del DFSP son células de estirpe mesenquimal, mientras que las células pigmentadas son de origen neuroectodérmico, aunque la proteína S-100 es negativa en estas células pigmentadas. Otras variantes son el "fibroblastoma de células gigantes", que es una variante infantil de DFSP, el DFSP atrófico, el DFSP esclerosante y una variante citológica poco frecuente que se conoce como DFSP de células granulares. Desde el punto de vista inmunohistoquímico, la positividad para CD34 es el hallazgo más característico en el DFSP, con positivities que varían entre 80-100% de las células neoplásicas. Sin embargo, la ausencia de expresión de este marcador no excluye el diagnóstico. El CD34 es muy útil para asegurar los márgenes de extirpación libres de tumoración, diferenciando entre células neoplásicas CD34 positivas del DFSP y los fibroblastos de la dermis sana adyacente CD34 negativos y para distinguir entre neoplasia residual y tejido cicatricial en los casos de DFSP recidivantes tras una extirpación quirúrgica incompleta, ya que el CD34 no se expresa en las células fusiformes de las cicatrices. Otros marcadores inmunohistoquímicos, incluyendo el CD117 (KIT), CD163, CD68, CD44, proteína S100 y hialuronato resultan negativos en el DFSP. El índice de proliferación, determinado por Ki-67/MIB1 es bajo, menos del 5% de las células en la mayoría de los DFSP, lo mismo que la expresión del p53.

Desde el punto de vista citogenético, los primeros estudios en el DFSP describieron trisomías en el cromosoma 8 o en los cromosomas 7, 11, 13, 14 y 15, así como cromosomas en anillo. Posteriormente se demostró que el cromosoma en anillo característico del DFSP derivaba del cromosoma 22 y más tarde se confirmó que la anomalía genética subyacente en el cromosoma en anillo del DFSP era una translocación no equilibrada t(17;22), con pérdida de material genético en el cromosoma 17 y ganancia en el cromosoma 22, observándose esta translocación t(17;22) incluso en casos de DFSP que no mostraban cromosoma en anillo. Posteriormente, mediante técnicas de hibridación *in situ* fluorescente, se ha demostrado que en el punto de fusión exacto de la translocación t(17;22) están implicados dos genes: el gen del factor de crecimiento beta derivado de las plaquetas (*PDGFB*) (22q13.1) y el gen del colágeno I alfa (*COL1A1*) (17q21-22), originándose con la fusión el gen quimérico *COL1A1-PDGFB*. Estas anomalías citogenéticas de la translocación t(17;22) y la formación del gen de fusión *COL1A1-PDGFB* se han demostrado no solo en lesiones de DFSP convencional, sino también en muchas

de sus variantes histopatológicas, incluyendo el tumor de Bednar. Aunque la anomalía genética más constante y característica del DFSP es el gen de fusión *COL1A1-PDGFB*, parece ser que existen diferencias de expresión de esta anomalía con la edad, ya que los cromosomas en anillo se observan con mayor frecuencia en DFSP de adultos, mientras que los casos pediátricos presentan con mayor frecuencia la translocación t(17;22)¹⁰²⁻¹⁰⁶.

– *Tratamiento*. Deben tratarse como los sarcomas malignos; es decir, habrá que efectuar una amplia extirpación, que ha de llegar en profundidad hasta el plano muscular subyacente, y cerrar el defecto según proceda. La cirugía micrográfica de Mohs es el tratamiento de elección del DFSP porque consigue un menor índice de recidivas y permite conservar el máximo de tejido sano^{106,107}. La localización en cuero cabelludo es un factor de mal pronóstico y no hay que olvidar que estas localizaciones suelen presentarse en personas de edad avanzada que, a veces, no desean la cirugía y otras veces es imposible realizarla por su situación física. Por ello, el hecho de que en los últimos años se esté utilizado el tratamiento farmacológico con mesilato de imatinib, fármaco que bloquea la actividad tirosina-cinasa provocando una reversión del fenotipo de transformación inducido por el *COL1A1-PDGFB* e inhibiendo el crecimiento tumoral del DFSP, abre una nueva vía de tratamiento médico para el DFSP ya que es posible usarlo en lesiones inoperables o con metástasis a distancia, además de conseguir disminuciones importante en el tamaño tanto del tumor primitivo y de las metástasis a distancia¹⁰⁶⁻¹¹³.

IV.2. Fibrohistiocitoma maligno (FHM)

Los FHM son neoformaciones de naturaleza mesenquimal infrecuentes, representando en nuestra estadística el 0,05% de los tumores cutáneos^{114,115}. Surgen preferentemente en varones de 50-70 años, siendo extraordinariamente raros en jóvenes aunque el tipo angiomatoide puede presentarse en edades inferiores a los 20 años y su comportamiento es menos agresivo que el resto de los FHM. Pudiera tratarse de un tumor radioinducido ya que algunos FHM aparecieron después de irradiación de carcinoma de mama, retinoblastoma, linfoma de Hodgkin y mieloma múltiple. También se han descrito en zonas donde previamente habían ocurrido infartos óseos.

– *Clinica*. Hay formas cutáneas, que son las que nos interesan, y extracutáneas. Estas últimas suelen ser retroperitoneales y se acompañan de debilidad, náuseas, pérdida de peso, aumento de la presión intraabdominal, hipoglucemia y varicocele. Otras localizaciones extracutáneas son óseas, pene y laringe^{116,117}.

Los FHM cutáneos suelen manifestarse como un nódulo firme e indoloro que crece rápidamente, alcanzando en poco tiempo los 5-10 cm de diámetro. Parece que el embarazo acelera el crecimiento. Se localizan fundamentalmente en las extremidades superiores e inferiores aunque hay casos en glúteos, cara, cuero cabelludo y tronco (fig. 22)¹¹⁸; es decir, en cualquier parte del tegumento cutáneo.

Se sitúan en la dermis e hipodermis, afectando también a la fascia muscular y en el 66% de los casos al músculo esquelético, alcanzando también los tendones¹¹⁹. Evolucionan con gran agresividad local, extendiéndose a gran distancia a través de la fascia y fibras musculares, lo que justifica la alta in-



Figura 22. Fibrohistiocitoma maligno en región supraescapular derecha.

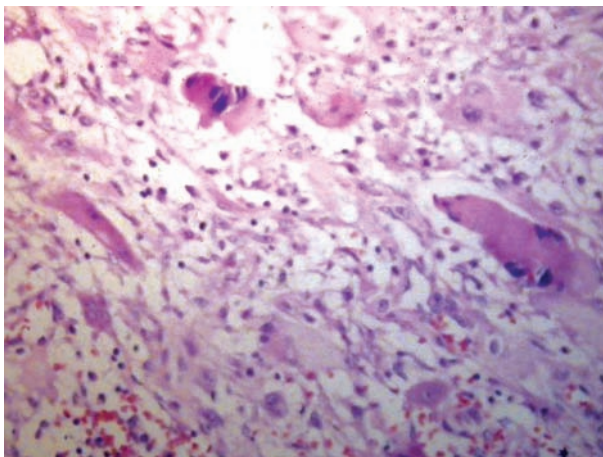


Figura 23. Histiocitofibroma maligno. Patrón pleomórfico.

ciencia de recidivas locales. Cuando están cercanos a un hueso, es frecuente que lo erosione e incluso destruya, siendo entonces detectable radiográficamente. El porcentaje de metástasis, especialmente en los profundos, alcanza casi la mitad de los casos, observándose fundamentalmente en los ganglios linfáticos regionales y en los pulmones.

– *Dermatopatológicamente* se describen cinco patrones:

1. *Estoriforme-pleomórfico*. Es la variedad más frecuente. Se caracteriza por presentar áreas de grandes fibroblastos fusiformes dispuestos en fascículos cortos en forma de rueda de carro y áreas con células pleomórficas algunas gigantes y multinucleadas (fig. 23). No obstante, este patrón presenta grandes variaciones en un mismo tumor, con transición rápida entre áreas estoriformes y pleomórficas; además, también se pueden observar algunos linfocitos y células plasmáticas alrededor del tumor y de los vasos. El estroma varía considerablemente entre las áreas, mostrando generalmente fibras de colágeno que envuelven individualmente a las células. A veces se demuestra metaplasia condroide u osteoide e incluso cambios focales mixoides. Para muchos autores esta variedad de FHM representa la forma pleomórfica de diferentes neoplasias que han perdido la diferenciación (leiomiomas, rhabdomiomas, melanomas, liposarcomas e incluso carcinomas).

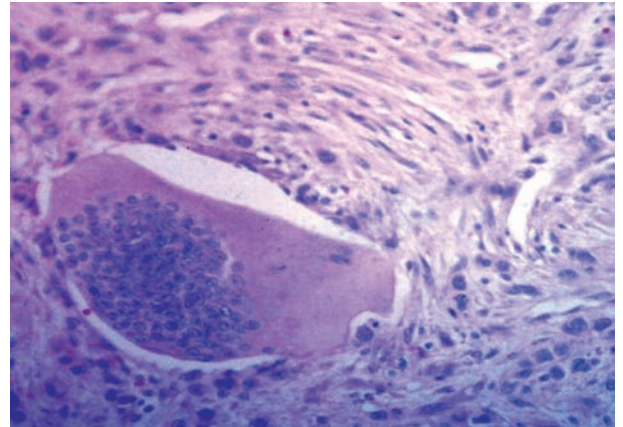


Figura 24. Histiocitofibroma maligno. Patrón gigantomocelular.

2. *Mixoide*. Presenta áreas semejantes a la variedad anterior que alternan, en al menos la mitad del tumor, con otras de aspecto mixoide por depósito de mucopolisacáridos ácidos hialuronidasa positivos y células de gruesas vacuolas citoplasmáticas. En la actualidad esta variante se denomina mixofibrosarcoma, y es más frecuente en las extremidades inferiores de personas ancianas.

3. *Giganto-celular*. Caracterizada por la presencia de células gigantes tipo osteoclasto, en proporciones variables, de citoplasma voluminoso eosinófilo y homogéneo con vacuolas, fragmentos celulares e inclusiones semejantes a cuerpos asteroides. Lo más característico de esta células es la presencia de numerosos núcleos pequeños, hasta más de 100, con nucléolo único y prominente. Además de estas células existen histiocitos, que contienen uno o más núcleos de aspecto vesicular y anaplasia variable, y fibroblastos. En algunos tumores se comprueban células multinucleadas con núcleos pleomórficos, hiperromáticos y de mayor tamaño que los de las células gigantes tipo osteoclasto (fig. 24). Son frecuentes las zonas de hemorragia y necrosis y la presencia de sustancia osteoide focal o matriz ósea en la periferia tumoral. Las formas superficiales muestran un índice de mitosis menor que las profundas.

4. *Inflamatorio*. Constituido por células histiocíticas de aspecto xantomatoso e infiltrado inflamatorio agudo o crónico en un estroma hialino amorfo. Su localización más frecuente es el retroperitoneo.

5. *Angiomatoide*. Esta variedad de FHM ha sido reclasificada con fibrohistiocitoma angiomatoide aunque algunos autores la siguen eludiendo de las formas de FHM¹¹⁵. Es una neoplasia usualmente profunda (hipodermis), nodular que combina una proliferación de células fusiformes y espacios vasculares llenos de sangre y focos de hemorragia (fig. 25). Es característica la presencia de infiltrado denso linfoplasmocitario en la periferia y en el interior del tumor; es por ello que en ocasiones recuerda a un ganglio linfático. Las células neoplásicas son con frecuencia positivas para desmina y actina de músculo liso.

– *Inmunohistoquímicamente*, las células neoplásicas del FHM expresan marcadores de fibroblastos o miofibroblastos, pero no de histiocitos y, por lo tanto, suelen mostrar positividad para vimentina, y a veces para actina el músculo liso y para actina muscular específica, mientras que el CD68, el Leu-3 y el Leu-M3 suelen ser negativos¹²⁰⁻¹²³. En algunos casos se observa una positividad focal para otros filamentos interme-

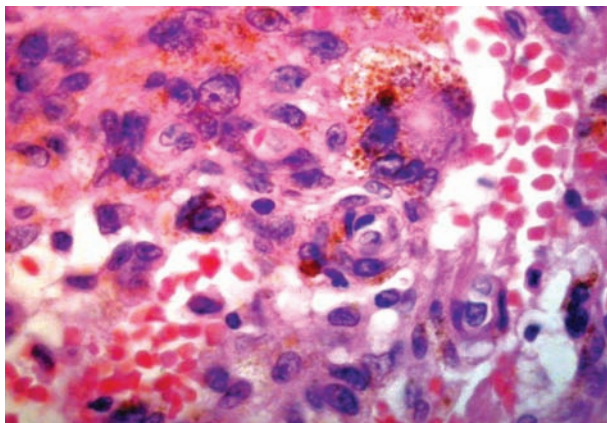


Figura 25. Histiocitofibroma maligno. Patrón angiomatoide.

dios como citoqueratinas, desmina y neurofilamentos^{124,125}. En el caso del FHM inflamatorio algunas células pueden expresar CD68, especialmente se muestran evidencia de citofagocitosis¹²⁶. Además, Hay intensa positividad del CD74¹²⁷.

Los estudios ultraestructurales de las células neoplásicas del FHM han demostrado diversos tipos de células que incluyen células mesenquimatosas primitivas, fibroblastos fusiformes de núcleo elongado y nucléolo prominente con abundante retículo endoplásmico rugoso en su citoplasma y miofibroblastos con núcleo plegado, bandas de miofilamentos con cuerpos densos, vesículas de pinocitosis y membrana basal periferica incompleta¹²⁸⁻¹³¹.

También se han descrito anomalías citogenéticas como ganancias en los cromosomas 1p31, 1q21-22, 7q32, que parece tener relación con la agresividad tumoral y otras. Además también se han demostrado pérdidas en los cromosomas 9p21, 10q, 11q23qter y 13q10-q31^{132,133}. Y, por último, se han comprobado deleciones en el cromosoma 13 concretamente en el locus p16(INK4a) y en el locus RB1 que actúan como genes supresores tumorales y parecen tener un papel importante en la patogénesis de estos tumores.

– El pronóstico depende de diversos factores. En general, la profundidad ha de considerarse signo pronóstico pues los confinados en la hipodermis, aunque recidivan, rara vez metastatizan, mientras que los que afectan a la fascia o se sitúan más profundamente tienen un alto porcentaje de metástasis. El tamaño, presencia de componente inflamatorio importante o de zonas mixoides también pueden considerarse factores pronósticos. No obstante, el factor pronóstico más importante está en relación con el tipo histológico: 1) El patrón estoriforme-pleomórfico causa un 42% de metástasis, sobre todo en los ganglios regionales y pulmón, y un 42% de recidivas locales, dependiendo su agresividad del grado de anaplasia y número de mitosis, con una supervivencia global del 60% a los dos años de seguimiento. 2) El patrón mixoide es de mejor pronóstico pues las recidivas locales ocurren en el 66% de los casos y las metástasis en el 25%. 3) El gigantomitoide tiene diferente pronóstico según sea superficial o profundo; por cierto que estos últimos son mucho mayores que los superficiales. El 66% de los superficiales recidivan y el 33% metastatizan, mientras que el 40% de los profundos recidivan y el 50% metastatizan. 4) Los inflamatorios causan un 50% de recidivas locales y un 33% de metástasis. 5) Y consideraremos los angiomatoides aunque son de comportamiento benigno, con una tasa de recidivas locales menor del

12% y un 1% de metástasis a ganglios linfáticos regionales; por tanto, sin repercusión en el pronóstico.

– El tratamiento es fundamentalmente quirúrgico con amplia extirpación que incluya siempre en el bloque diversos grupos musculares a fin de eliminar las posibles penetraciones silenciosas a lo largo de los planos de las fascias musculares¹³⁴. A fin de ser lo más eficaces sin destruir demasiado, porque no por muy amplia que sea la extirpación disminuye el riesgo de recidivas o metástasis, deben hacerse minuciosos estudios previos con técnicas radiográficas e incluso arteriografías. La quimioterapia suele ser un buen tratamiento coadyuvante, en especial para la forma estoriforme-pleomórfica con una respuesta favorable en el 33% de los casos. En cuanto a la radioterapia, nosotros no hemos comprobado ninguna ventaja.

• *Fibroxioma atípico*. Si bien, inicialmente fue considerado como un "proceso reactivo benigno", actualmente hay acuerdo en que se trata de una neoplasia de baja malignidad a expensas de células mesenquimatosas indiferenciadas pluripotentes de Maximow, semejantes, si no idénticas, tanto desde el punto de vista histopatológico como ultraestructural e inmunohistoquímico, al fibrohistiocitoma maligno superficial. El buen pronóstico se debe a que, por su topografía, es evidente desde etapas muy precoces pudiendo extirparse precozmente. La clínica no es muy característica: pequeño tumor nódulo cubierto por epidermis normal o ulcerada, de aspecto a veces turgente otras recordando a queratomas actínicos, localizado de preferencia en regiones expuestas al sol o que han sufrido un traumatismo mecánico o físico (radiaciones ionizantes ...). La edad de presentación es sobre los sesenta años. Se han descrito algunos casos infiltrantes, destructores y con metástasis¹³⁵.

– *Dermatopatología*. Proliferación intradérmica masiva constituida por distintos tipos de células: unas anisopleomórficas o fusiformes con núcleo irregular e hiperromático, apretadas entre sí con disposición fascicular y/o espiroidea; otras de aspecto histiocitoide con gran citoplasma microvacuolar o espumoso, multinucleadas y muy anaplásicas. Abundantes mitosis y muchas atípicas. Hay escaso material fibrilar extracelular, si bien en ocasiones se aprecia moderada hialinización en el estroma¹³⁶. Los fibroxantomas atípicos son vimentina positivos y en ocasiones hay células reticuladas S100 positivas dispersas por el tumor.

– *Tratamiento*. Se debe de realizar extirpación quirúrgica con suficiente margen.

IV.3. Angiosarcoma

Comienza en cualquier localización de personas en personas adultas y ancianos, siendo el más frecuente el angiosarcoma de tórax en el área radiada por carcinoma de mama¹³⁷. Los de cuero cabelludo, también frecuentes, no suelen relacionarse con la radioterapia. Clínicamente se manifiesta por manchas eritematosas o hemorrágicas de crecimiento excéntrico e infiltración progresiva a cuyo alrededor o sobre las cuales brotan tumoraciones nódulo-confluente que llegan a ulcerarse, afectando casi toda la piel de la cabeza y cuello (fig. 26)¹³⁸. Hay gran edema subyacente, sobre todo palpebral. Antes o después ocurren metástasis ganglionares cervicales o viscerales (pulmones, hígado...) por vía hemática, pero la muerte sucede casi siem-



Figura 26. Angiosarcoma de cuero cabelludo.

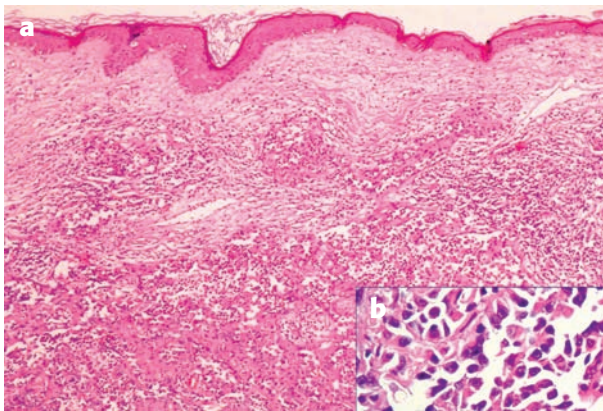


Figura 27. Angiosarcoma. a) Espacios vasculares anastomosantes tapizados por células atípicas con abundantes mitosis. B) (recuadro). Células con abundantes mitosis.

pre a causa de la gran agresividad local del tumor que produce enormes úlceras y destrucciones óseas en el cráneo¹³⁸.

– *Dermatopatología*. Neoformación de vasos interanastomosados de calibre diverso tapizados por uno o varios estratos de células endoteliales atípicas, cuboides o pleomórficas que en algunas zonas configuran digitaciones papilíferas intravasculares con aspecto de “grandes glomérulos renales” (hemangioperitelioma papilífero endovascular maligno) (fig. 27). Se entremezclan zonas muy diferenciadas semejantes al tejido de granulación, con otras muy anaplásicas e indiferenciadas donde la neoformación celular constituye cúmulos sólidos o sincitios provistos de densa trama de fibras de reticulina. La presencia de hematíes en el interior de los espacios vasculares es muy variable. Inmunohistoquímicamente el antígeno relacionado con el factor VIII está considerado como un marcador específico de estas células y no marca el endotelio linfático (fig. 28). Su negatividad no excluye por completo su origen vascular.

En ocasiones es necesario descartar otras posibilidades, por ejemplo, el hemangiopericitoma maligno, la hiperplasia angiolinfóide con eosinofilia y la hiperplasia endotelial papilífera intravascular. La angioplasia papulosa semeja la enfermedad de Kaposi y se caracteriza clínicamente por numerosas pápulas de

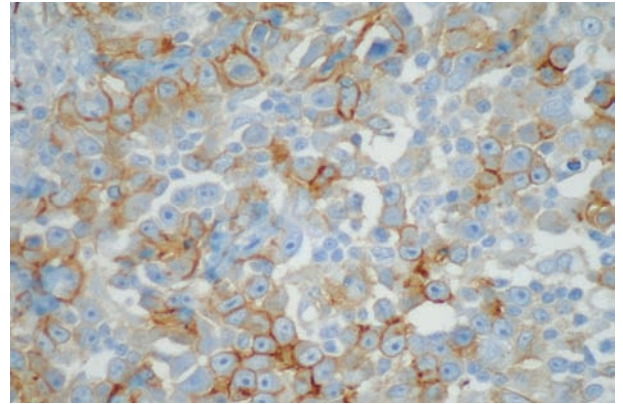


Figura 28. Angiosarcoma. Inmunotinción positiva a CD 31.

algunos milímetros que surgen en la cara pudiendo involucrar espontáneamente. Para diferenciar los angiosarcomas secundarios de las lesiones vasculares atípicas (AVL) relacionadas con la irradiación se ha utilizado recientemente la hibridación *in situ* con doble hapteno¹³⁹.

– *Tratamiento*. La evolución es habitualmente fatal siendo el diagnóstico precoz y la escisión quirúrgica completa el mejor tratamiento. También se han señalado curaciones con cirugía micrográfica de Mohs. El tratamiento de elección actual es la radioterapia con el acelerador de electrones¹³⁷ salvo que sean pequeños y entonces es mejor eliminarlos quirúrgicamente y después realizar tratamiento quirúrgico adyuvante. Las recidivas son la norma. Recientemente se ha recomendado su tratamiento con pazopanib¹⁴⁰.

IV.4. Sarcoma de Kaposi (SK)

Es un sarcoma de naturaleza vascular propio de pacientes de más de 50 años, generalmente judíos o de la cuenca mediterránea. Es una neoplasia con manifestaciones variables cuya etiología, patogénesis, y epidemiología sugieren el uso del término “neoplasia oportunista”. Habitualmente se mantiene en forma de placas durante muchos años y sólo en el 20% de los afectados lleva a la muerte; no sucede lo mismo con el asociado al SIDA que tiene una evolución mucho más agresiva²⁵. El síndrome del “sarcoma pigmentado idiopático múltiple de la piel”, descrito por primera vez por Moritz Kaposi en 1872, se conoce en la actualidad como “forma de SK clásica”¹⁴¹. Hoy día se sabe que es sólo uno de los múltiples tipos heterogéneos de SK presentes en diferentes poblaciones de pacientes. Es la neoplasia más frecuente en pacientes VIH¹⁴².

– *Epidemiología*. En la década de los treinta se describió el SK en varones jóvenes negros y en niños prepúberes en África, con características clínicas que diferían del SK clásico, típico del anciano¹⁴¹, y se vio que esta forma era endémica en regiones de África Ecuatorial. En la década de los sesenta, con el desarrollo del trasplante renal y la inmunosupresión yatrogénica inducida en los receptores de trasplantes, se describió otra forma altamente agresiva que se denominó SK en inmunodeprimidos. En los inicios de los ochenta, surgió el SK como una condición prevalente en los Estados Unidos y resto del mundo. Publicaciones simultáneas desde Nueva York y California describían una forma diseminada y agresiva de SK entre varones homosexuales y bisexuales jóvenes. Posteriormente, se vio que esta última forma de SK, denominada SK epidémico era una de las manifestaciones del síndrome de

inmunodeficiencia adquirida (SIDA), y se convirtió en uno de los criterios diagnósticos de SIDA¹⁴². Más recientemente se describió una forma relativamente benigna de SK no asociada con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con SIDA en esta misma población de varones homosexuales jóvenes sexualmente activos, llevando a una reevaluación del término SK epidémico como sinónimo de SK asociado a SIDA.

Aunque todos los grupos de riesgo pueden tener SK asociado a SIDA, en los Estados Unidos el 95% de los casos han ocurrido entre varones homosexuales o bisexuales con SIDA, un fenómeno todavía inexplicado. Otros grupos de riesgo de SK asociado a SIDA, son los nacidos en países del Caribe o de África que adquirieron la infección VIH a través de contactos heterosexuales, adictos a drogas por vía parenteral, receptores de transfusiones y mujeres que adquirieron el virus por contactos heterosexuales.

– *Etiología y patogénesis.* Las características epidemiológicas del SK en pacientes con SIDA son compatibles con una etiología relacionada con la transmisión de un agente infeccioso por vía sexual.

Nos interesa la forma clásica que es propia del anciano. Se ha sugerido el posible papel etiológico del papilomavirus-16 humano, pues se han detectaron secuencias de papilomavirus-16-like en aproximadamente el 30% de las lesiones de SK clásico y relacionado con SIDA. El ulterior hallazgo de estas secuencias, por hibridación *in situ*, en muestras en fresco de pacientes con SK asociado a SIDA confirma el papel etiológico de este virus, que también ha sido relacionado con el cáncer cervical y anal, dos afecciones para las que los pacientes con infección VIH se sabe que tienen un mayor riesgo. Recientemente se han identificado las secuencias de DNA de un agente herpesvirus-like nuevo en SK asociado a SIDA¹⁴³. Estas secuencias se encontraron en más del 90% de las lesiones de SK asociado a SIDA examinadas. Las secuencias muestran una gran homología con los genes de la proteína mayor de la cápside y de la timidinaquinasa de otros gamma-herpes-virus ya conocidos. Basándose en estas similitudes, el virus ha sido clasificado como un nuevo herpesvirus humano: VHH-8, incluido en los gamma-2 herpes virus, género Rhadinovirus, siendo éste el primer virus de este género con capacidad para infectar al hombre. Además, este virus ha sido detectado en lesiones obtenidas de diferentes tipos epidemiológicos de SK incluyendo la forma "clásica" de SK no asociada a VIH, las formas endémicas africanas de SK, y las observadas en varones homosexuales VIH negativo con SK. El VHH-8 ha sido detectado también por reacción en cadena de la polimerasa en piel normal, en células mononucleadas de sangre periférica, y en semen de algunos pacientes con SK asociado a SIDA. Estos hallazgos confirman que el VHH-8 es el agente etiológico de todos los tipos de sarcomas de Kaposi¹⁴³.

– *Clínica.*

• *SK "clásico".* Ocurre de preferencia en varones de origen mediterráneo, con relación 16/1 sobre las mujeres, entre los 40-70 años de edad. En su forma habitual se caracteriza por manchas, placas rojo-azuladas que aumentan en número y tamaño formando otras de crecimiento polipoide, y/o tumores de evolución excéntrica muy lenta. Las manchas y placas son de color eritematovioláceo o marrón, tienen contorno irregular, geográfico, apareciendo casi siempre en los pies, maléolos y piernas (fig. 29) y con menos frecuencia en las manos, antebrazos, tronco, párpados, pabellones auriculares nariz, mejillas y genitales externos. Con el tiempo en los miembros afectos se desarrolla edema blando al principio y



Figura 29. Sarcoma de Kaposi: etapa de placas pigmentadas. Localización en tercio inferior de piernas y perimaleolar típicas.



Figura 30. Sarcoma de Kaposi. Placas tuberonodulares en superficie dorsal de mano y antebrazos derechos.

luego leñoso. Entonces, sobre las manchas y placas surgen elementos tubero-nodulares o auténticas tumoraciones exofíticas, verrugosas o fungosas, de uno o varios centímetros de diámetro unas veces dolorosos espontáneamente y a la presión, que pueden ulcerarse (fig. 30). Cursan de forma muy irregular y algunos pueden involucionar por fenómenos de hemorragia y necrosis, sobre todo cuando son pediculados y se estrangulan en la base, pero casi siempre tienden a la cronicidad y generalización progresiva.

Merece la pena destacar que, en ocasiones, puede existir un solo elemento tumoral clínicamente similar a un botriomicoma o un melanoma nodular.

En el curso de la enfermedad brotan lesiones en otras estructuras, sobre todo a nivel de la mucosa bucal, istmo de las fauces, resto del tracto gastrointestinal, conjuntiva y mucosas genitales. También en ganglios linfáticos, laringe, bronquios, pulmones, hígado, bazo, suprarrenales, riñones, pericardio y huesos. Como consecuencia se producen hemoptisis, epistaxis, y sobre todo hematemesis, melenas, diarreas incoercibles con enteropatía hipoproteínémica, accesos de obstrucción o intususcepción intestinal con eventual perforación y peritonitis, y se instaura un estado progresivo de caquexia que lleva a la muerte. Las alteraciones viscerales pueden existir aisladas, sin manifestaciones cutáneas, durante mucho tiempo.

• *SK en inmunodeprimidos.* Suele desarrollarse en individuos afectos de enfermedad de Hodgkin u otros linfomas, mieloma, anemia hemolítica, etc., o bien en el curso de tratamientos

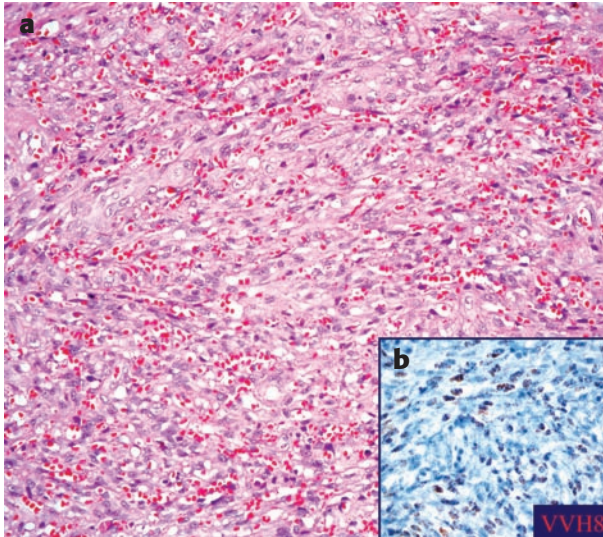


Figura 31. Sarcoma de Kaposi. Dermatopatología. a) Acunados espacios vasculares y células fusiformes, sin mitosis b) (recuadro). Inmunotinción virus VHH.

inmunosupresores muy enérgicos en pacientes trasplantados, lupus eritematoso sistémico, penfigoide ampolloso, pénfigo, o artritis reumatoide, por ejemplo. La proporción varón/mujer es 12/7, a diferencia de lo que sucede en otras formas. El aspecto clínico no difiere esencialmente de la variante "clásica", en gran medida evoluciona coincidiendo con la enfermedad primaria y puede regresar al retirar el tratamiento inmunosupresor¹⁴⁴. Este tipo de Kaposi relacionado con el VIH suele aparecer tanto en pacientes con contajes bajos de CD4 como en los que tienen contajes superiores a 300 células/mm³ lo que ocurre generalmente en paciente sometidos a terapia antiretroviral¹⁴⁵.

– *Dermatopatológicamente*, las lesiones iniciales se caracterizan por un aumento de los vasos dérmicos tapizados por células endoteliales sin atipia relevante e infiltrado inflamatorio linfocitario con células plasmáticas. Los vasos se disponen paralelos a la epidermis y disecan los haces de colágeno dérmico, rodeando los anejos cutáneos. Con el tiempo, la neoformación se hace más celular a expensas de células fusiformes que en la fase tumoral pueden recordar un fibrosarcoma bien diferenciado del que se diferencia por los espacios vasculares y la relativa ausencia de actividad mitótica (fig. 31a)¹⁴⁴. Las células fusiformes son inmunorreactivas para CD34 y solo focalmente para CD31. Independientemente de la fase evolutiva del SK es frecuente encontrar glóbulos hialinos intracitoplásmicos que parecen ser hemátides degenerados. La demostración de la presencia del virus herpes tipo 8 (VHH-8) (fig. 31b) mediante inmunohistoquímica en las células proliferantes permite el diagnóstico de certeza ya que es negativo en la mayoría de neoplasias vasculares¹⁴⁵.

– *Tratamiento*. En la forma clásica, las lesiones circunscritas, limitadas al tegumento, de evolución crónica, son susceptibles de extirpación quirúrgica, radioterapia superficial o vinblastina intralesional, según los casos. Cuando son pocos nódulos, preferimos la extirpación quirúrgica o la criocirugía. Y cuando hay múltiples nódulos, aunque muchos autores recomiendan la inyección intralesional de vinblastina¹⁴⁶, nosotros tratamos el proceso con interferón- α -2b¹⁴⁷ y cuando son SK-SIDA, la terapéutica de elección es la combinación de interferón- α -2b y zidovudina¹⁴⁸ pues se ha demostrado que dosis de 10-30 millones/3 veces en

semana de IFN- α -2b son menos eficaces que dosis de 5 millones/3 vs de IFN- α -2b combinada con 500 mg/día de AZT. En cualquier caso, en el marco de la infección VIH, el SK tiende a ser un tumor radiosensible y quimiosensible, aunque su tratamiento debe ser individualizado para cada paciente, ya que con frecuencia los pacientes con SK asociado a SIDA presentan, o han presentado, una o más infecciones oportunistas u otras neoplasias por lo que su tolerancia a la quimioterapia y radioterapia está disminuida.

Cuando existe enfermedad diseminada o agresiva, puede ser necesaria la terapia sistémica con uno o más agentes quimioterápicos o con altas dosis de interferón.

Y en situaciones extremas (necrosis, infecciones graves con riesgo de septicemia...) e invalidantes, hay que amputar, pese a lo que la enfermedad sigue su curso.

REFERENCIAS

1. Camacho FM, Buendía A. Epidemiología del melanoma. En: Camacho F. ed., Melanoma. Madrid, You & Us, S.A. Ed, 1999; 7-18.
2. Alvarez-Mon Soto M, Camacho Martínez F, Díaz Pérez JL et al. Panorámica actual del melanoma. Madrid, Acción Médica Ed, 1997.
3. Duschek N, Skavara H, Kittler H, Delir G, Fink A, Pinkowicz A, Waldhör T. Melanoma epidemiology of Austria reveal gender-related differences. *Eur J Dermatol* 2013; 23: 872-8.
4. Rigel DS. Identification of those at highest risk for development of malignant melanoma. *Adv Dermatol* 1995; 10: 151-70.
5. Koh HK, Geller AC, Miller DR; Grossbart TA, Lew RA. Prevention and early detection strategies for melanoma and skin cancer. Current status. *Arch Dermatol* 1996; 132: 436-43.
6. Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW. The incidence of malignant melanoma in the United States: Issues as we approach the 21st century. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 839-47.
7. Chen YT, Dubrow R, Zheng T, Barnhill RL, Fine J, Berwick M. Sunlamp use and the risk of cutaneous malignant melanoma: a population-based case-control study in Connecticut, USA. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 758-65.
8. Camacho F, Herrera A. Marcadores y precursores de melanoma. En Camacho F. ed., Melanoma. Madrid, You & Us, S.A. Ed, 1999; 19-27.
9. Harley S, Walsh N. A new look at nevus-associated melanomas. *Am J Dermatopath* 1996; 18: 137-41.
10. Kang S, Barnhill RL, Mihm MC Jr, Fitzpatrick TB, Sober AJ. Melanoma risk in individuals with clinically atypical nevi. *Arch Dermatol* 1994; 130: 999-1001.
11. Lawson DD, Moore DH, Schneider JS, Sagebiel RW. Nevus counting as a risk factor for melanoma: Comparison of self-count with count by physician. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 438-44.
12. Skender-Kalnenas TM, English DR, Heenan PJ. Benign melanocytic lesions: Risk markers or precursors of cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 1000-7.
13. Cockerell CJ, Howell JB, Balch CM. Think melanoma. *South Med J* 1993; 86: 1325-33.
14. Cohem L.M. What's new in lentigo maligna. *Adv Dermatol* 2000; 15: 203-31.
15. Clark WH Jr. A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biological behavior. En Montagna W, Hu F, eds. *Advances in Biology of the Skin*, vol. VII. Oxford, Pergamon Press, 1967; 621-47.
16. Cohem LM: Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 923-36.
17. Conley J, Lattes R, Orr W. Desmoplastic malignant melanoma (a rare variant of spindle cell melanoma). *Cancer* 1971; 28: 914-36.
18. Marrero MD, Herrera A, Camacho F. Melanoma desmoplásico. *Actas Dermosifiliogr* 91: 93-5.
19. Arrington JH III, Reed RJ, Ichinosa H et al. Plantar lentiginoid melanoma: A distinctive variant of human cutaneous malignant melanoma. *Am J Surg Pathol* 1977; 1: 131-43.
20. Levit EK, Kagen MH, Scher RK, Grossman M, Altman E. The ABC rule for clinical detection of subungual melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 269-74.

21. Porras BH, Cockerell CJ. Cutaneous malignant melanoma: Classification and clinical diagnosis. *Sem Cut Med Surg* 1997; 16: 88-96.
22. LeBoit PE. Minimal deviation melanoma: Concept or quagmire? *Adv Dermatol* 1998; 13: 289-303.
23. McCalmont TH. Melanoma and melanoma in situ: Build a better diagnosis through architecture. *Sem Cut Med Surg* 1997; 16: 97-107.
24. Vollmer RT. Epidermal dynamics and patterns of intraepidermal melanoma. *J Cutan Pathol* 2014; 41: 297-302.
25. Camacho FM, Ríos-Martín JJ. Alopecias en tumores del cuero cabelludo. En Camacho FM, Tosti A, Randall VA, Price VH, eds. Montagna. Tricología. Enfermedades del folículo pilosebáceo. Madrid: Aula Médica Ed, 2013:936-90.
26. Armijo M, Camacho F, Aliaga A, Alegre V. Tumores pigmentarios. Nevus pigmentocelulares. Coristomas melanocíticos. Melanomas. En Armijo M, Camacho F, eds. Tratado de Dermatología, Madrid, Grupo Aula Médica S.A. 1998; 485-508.
27. Serrano Ortega S, Fernández Pugnaire MA. Diagnóstico del melanoma cutáneo. En Camacho F, ed., Melanoma. Madrid, You & Us, S.A. Ed, 1999; 59-69.
28. Steiner A, Pehamberger H, Wolff K. *In vivo* epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. II. Diagnosis of small pigmented skin lesions and early detection of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 584-91.
29. Ferrándiz L, Ruiz de Casas A, Martín-Gutiérrez FJ, Peral-Rubio F, Mendez-Abad C, Ríos-Martín JJ, Moreno-Ramírez D. Effect of teledermatology on the prognosis of patients with cutaneous melanoma. *Arch Dermatol* 2012; 148: 1025-8.
30. Argenciano G, Cerroni L, Zalaudek I, Staibano S, Hoffmann-Wellenhof R, Arpaia N, et al. Accuracy in melanoma detection: A 10-year multicenter survey. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 54-9.
31. Stanganelli I, Argenciano G, Sera F, Blum A, Ozdemir F, Karaarsland IK et al. Dermoscopy of scalp tumours: a multi-centre study conducted by the international dermoscopy society. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 953-63.
32. Pralong P, Batheller E, Daile S, Poulalhon N, Debarbieux S, Thomas L. Dermoscopy of lentigo maligna melanoma: report of 125 cases. *Br J Dermatol* 2012; 167: 280-7.
33. Melanoma of the skin. En Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer Ed, 2010; pp. 325-44.
34. Rigel D, Friedman RJ, Kopf AW, Silverman MK. Factors influencing survival in Melanoma. *Dermatol Clin* 1991; 9: 631-42.
35. Friedman RJ, Grin CM, Heilman E, Weiser J, Gottlieb GJ, Waldo E, Rigel DS, Kopf AW. Distinguishing benign and malignant melanocytic lesions with the AgNOR method. *Dermatol Clin* 1991; 9: 689-93.
36. Zloty DM, Swanson NA. Melanoma in pregnancy: What effect does it have? *The Skin Cancer Foundation Journal* 1995; 13: 14-15, 59.
37. Richards TB, Jonson CJ, Tatalovich Z, Cockburn M, Eide MJ, Henry KA, Lai S-M, Cherata SS, Huang Y, Ajan UA. Association between cutaneous melanoma incidence rates among white US residents and county-level estimates of solar ultraviolet exposure. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: S50-7.
38. Little AG, Eide MJ. Update on the current state of melanoma incidence. *Dermatol Clin* 2012; 30: 355-61.
39. Robinson JK, Baker MK, Hillhouse JJ. New approaches to melanoma prevention. *Dermatol Clin* 2012; 30: 405-12.
40. Breslow A. Thickness, cross-sectional area and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 172: 902-6.
41. Morales-Ducret CRJ, Van de Rijn M, LeBrun DP, Smoller BR: bcl-2 expression in primary malignancies on the skin. *Arch Dermatol* 1995; 131: 909-12.
42. Morales-Ducret CRJ, Van de Rijn M, Smoller BR. bcl-2 expression in melanocytic nevi. Insights into the biology of dermal maturation. *Arch Dermatol* 1995; 131: 915-8.
43. Norris DA: Differential control of cell death in the skin. *Arch Dermatol* 1995; 131: 945-8.
44. White R, Rigel DS, Friedman RJ. Computer applications in the diagnosis and prognosis of malignant melanoma. *Dermatol Clin* 1991; 9: 695-702.
45. Kim J, Lazar AJ, Davies MA, Homs J, Papadopoulos NE, Hwu W-J et al. BRAF, NRAS and KIT sequencing analysis of spindle cell melanoma. *J Cutan Pathol* 2012; 39: 821-5.
46. Tahery DP, Moy RL. Lack of predictive factors in late recurrence of stage I melanoma. *Int J Dermatol* 1992; 31: 629-31.
47. NIH Consensus Development Panel of Early Melanoma. Diagnosis and Treatment of early melanoma. *JAMA* 1992; 268: 1314-9.
48. Cascinelli N, Van der Esch EP, Breslow A, Morabito A, Bufalino R. WHO collaborating Centers for Evaluation of Methods of Diagnosis and Treatment of melanoma. Stage I melanoma of the skin: the problem of resection margins. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1980; 16: 1079-85.
49. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1 cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991; 126: 438-41.
50. Balch CM, Soong S, Shaw HM, Urist MM, McCarthy WH. An analysis of prognostic factors in 8500 patients with cutaneous melanoma. En Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober AJ, Soong S, eds. Cutaneous Melanoma. Philadelphia: JB Lippincott Ed, 1992; pp. 165-87.
51. Cascinelli N. Latest approaches to melanoma removal. *The Skin Cancer Foundation Journal* 1995; 13: 24-25, 87.
52. Kunishige JH, Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for melanoma in situ. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 438-44.
53. Chin-Lenn L, Muryka T, McKinnon JG, Arlette JP. Comparison of outcomes for malignant melanoma of the face treated using Mohs Micrographic Surgery and wide local excision. *Dermato Surg* 2013; 39: 1637-45.
54. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines® Version 2.2014 Updates Melanoma. NCCN.org. NCCN Guidelines for Patients® available at www.nccn.org
55. Slingluff CL Jr, Stidham KR, Ricci WM, Stanley WE, Seigler HF. Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma: Experience with 4682 patients. *Ann Surg* 1994; 219: 20-30.
56. Göppner D, Ulrich J, Pokrywka A, Peters B, Gollnick H, Leverkus M. Sentinel lymph node biopsy status is a key parameter to stratify the prognostic heterogeneity of malignant melanoma in high-risk tumors > 4.0 mm. *Dermatology* 2010; 222: 59-66.
57. Rondelli F, Vedovati MC, Becattini C, Tomassini GM, Messina S, Noya G, Simonetti S, Covarelli P. Prognostic role of sentinel node biopsy in patients with thick melanoma: a meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 560-5.
58. Rosemberg SA, Lotze MT, Muul LM, Leitman S, Chang AE, Ettinghausen SE, Matory YL, Skibber JM, Shiloni E, Vetto JT, Seipp CA, Simpson C, Reichert CM. Observation on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patient with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1985; 313: 1485-92.
59. Rosemberg SA, Packard BS, Aebersold PM, Solomon D, Topalian SE, Toy ST, Simon P, Lotze MT, Yang JC, Seipp CA, Simpson C, Carter C, Bock S, Schwartzbruger D, Wei JP, White DE. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 1988; 139: 1676-80.
60. Rosemberg SA, Arbersold P, Cornetta K, Kasid A, Morgan RA, Moen R, Karson EM, Lotze MT, Yang JC, Topalian SL, Merino MJ, Culver K, Miller AD, Blaese RM, Anderson WF. Gene transfer into human-immunotherapy of patient with advanced melanoma, using tumor infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction. *N Engl J Med* 1990; 323: 570-8.
61. Castel TG, Malvey J, Puig S, Mascaró JM. Tratamiento adyuvante del melanoma maligno. En Camacho F, ed. Melanoma. Biblioteca Oncológica Roche. Madrid: You & Us, S.A. Ed, 1999; 89-99.
62. Camacho F. Tratamiento quirúrgico del melanomas. En Alvarez de Mon M, Camacho F, Díaz-Pérez JL, Díaz-Rubio E, González-Larriba JL, Guillem-Porta V, López-López JJ, Moreno-Nogueira JA, Serrano S, Toribio J, eds. Panorámica actual del melanoma. Madrid: Acción Médica Ed. 1996.
63. González-Larriba JL, Serrano S, Alvarez-Mon M, Camacho F, Casado MA, Díaz-Pérez JL, Díaz-Rubio E, Fosbrook L, Guillem V, López-López JJ, Moreno Nogueira JA, Toribio J. Cost-effectiveness analysis of interferon α adjuvant therapy in high-risk melanoma patient in Spain. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2344-52.
64. Suárez-García C, Pérez-Gil A, Pereiro-Gallardo S, Codes-Villena M, García-Escudero A, Camacho FM. Interferon-induced cutaneous sarcoidosis in melanoma. *Melanoma Research* 2009; 19: 391-4.
65. Cabrera T, Lara E, Romero JM, Maleno I, Real LM, Ruiz-Cabello F, Valero P, Camacho FM, Garrido F. HLA class I expresión in

- metastatic melanoma correlates with tumor development during autologous vaccination. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56: 709-11.
66. Carretero R, Romero JM, Ruiz-Cabello F, Maleno I, Rodríguez F, Camach FM, Real LM, Garrido F, Cabrera T. Análisis de HLA class I expresión in progressing and regressing metastatic melanoma lesions after immunotherapy. *Immunogenetics* 2008; 60: 439-47.
 67. Raymond A, Puri PK, Selim MA, Tyler DS, Nelson KC. Regional squamous cell carcinomas following systemic Sorafenib therapy and isolated limb infusion for regionally advanced metastatic melanoma of the limb. *Arch Dermatol* 2010; 146: 1438-9.
 68. Huang V, Hepper D, Anadkat M, Cornelius L. Cutaneous toxic effects associated with Vemurafenib and inhibition of a BRAF pathway. *Arch Dermatol* 2012; 148: 628-33.
 69. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Millhem M, Demidov LV, Hassel JC, Rutkowski P, Mohr P, Dummer R, Trefzer U, Larkin JM, Utikal J, Dreno B, Nyakas M, Middleton MR, Becker JC, Casey M, Sherman LJ, Wu FS, Ouellet D, Martin AM, Patel K, Schadendorf D; METRIC Study Group. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012; 367: 107-14.
 70. Martí RM, Sorolla A, Yeramian A. Nuevas dianas terapéutica en el melanoma. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103: 579-90.
 71. Fong ZV, Tanabe KK. Comparison of melanoma guidelines in the USA, Canada, AUrope, Australia and New Zealand: a critical appraisal and comprehensive review. *Br J Dermatol* 2014; 170: 20-30.
 72. Chandra S, Pavlick AC. Targeted therapies for metastatic melanoma. *Dermatol Clin* 2012; 30: 517-24.
 73. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, O'Dwyer PJ, Lee RJ, Grippo JF, Nolop K, Chapman PB. Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma. *NEJM* 2010; 363: 809-19.
 74. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT*, McArthur AG*; BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507-16.
 75. Johannessen CM, Boehm JS, Kim SY, Thomas SR, Wardwell L, Johnson LA, Emery CM, Stransky N, Cogdill AP, Baretina J, Caponigro G, Hieronymus H, Murray RR, Salehi-Ashtiani K, Hill DE, Vidal M, Zhao JJ, Yang X, Alkan O, Kim S, Harris JL, Wilson CJ, Myer VE, Finan PM, Root DE, Roberts TM, Golub T, Flaherty KT, Dummer R, Weber BL, Sellers WR, Schlegel R, Wargo JA, Hahn WC, Garraway LA. COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. *Nature* 2010; 468: 968-72.
 76. Poulidakos PI, Persaud Y, Janakiraman M, Kong X, Ng C, Moriceau G, Shi H, Atefi M, Titz B, Gabay MT, Salton M, Dahlman KB, Tadi M, Wargo JA, Flaherty KT, Kelley MC, Misteli T, Chapman PB, Sosman JA, Graeber TG, Ribas A, Lo RS, Rosen N, Solit DB. RAF inhibitor resistance is mediated by dimerization of aberrantly spliced BRAF(V600E). *Nature* 2011; 480: 387-90.
 77. Pollack LA, Li J, Berkowitz W, Weir HK, Wu X-C, Ajan UA, Ekwueme DU, Li C, Pollack BP. Melanoma survival in the United States, 1992 to 2005. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: S78-87.
 78. Izquierdo MJ, Requena C, Requena L. Pilomatrixcarcinoma. *Monogr Dermatol* 2001; 14: 248-52.
 79. Camacho FM. Carcinoma espinocelular. Queratoacantoma. Carcinomas cutáneo-mucosos. En Conejo-Mir J, Moreno JC, Camacho F, eds. Manual de Dermatología. Madrid: Aula Médica Ed, 2010; pp. 1183-200.
 80. Sánchez Pedreño P, Moreno Giménez JC, Armas JR, González Cámpora R, Camacho F. Quiste triquilemal proliferante y carcinoma espinocelular. *Actas Dermosifiliogr* 1990; 81: 613-6.
 81. Dowlatshahi M, Huang V, Gehad AE et al. Tumor-specific T cells in 10 human Merkel cell carcinomas: a possible role for Tregs and T-cell exhaustion in 11 reducing T-cell responses. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 1879-89.
 82. Nicolaidou E, Mikrova A, Antoniou C, Katsambas AD. Advances in 15 Merkel cell carcinoma pathogenesis and management: a recently discovered 16 virus, a new international consensus staging system and new diagnostic codes. *Br J Dermatol* 2012; 166: 16-21.
 83. Yagi Y, Fujisawa A, Makiura M, Morita K. Spontaneous regression of Merkel cell carcinoma after biopsy. *J Dermatol* 2009; 36: 312-3.
 84. Takenaka H, Kishimoto S, Shibagaki R, Nagata M, Yasuno H. Merkel cell carcinoma with partial spontaneous regression: an immunohistochemical, ultrastructural, and TUNEL labeling study. *Am J Dermatopathol* 1997; 19: 614-8.
 85. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008; 319: 1096-100.
 86. Duncavage EJ, Zehnbauer BA, Pfeifer JD. Prevalence of Merkel cell polyomavirus in Merkel cell carcinoma. *Mod Pathol* 2009; 22: 516-21.
 87. Samimi M, Touzé A, Laude H, Le Bidre A, et al. Vitamin D deficiency is associated with greater tumor size and poorer outcome in Merkel cell carcinoma patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 298-308.
 88. Hampton MT. Immunohistochemical stains useful in the differential diagnosis of spindle cell tumors and undifferentiated carcinomas of the skin. *Current Opinion in Dermatology* 1993; 1: 42-52.
 89. Smith KJ, Skelton HG. Update on therapy for Merkel cell carcinoma. *Current Opinion in Dermatology* 1993; 1: 53-8.
 90. Wasserberg N, Schachter J, Fenig E, Feinmesser M, Gutman H. Applicability of the sentinel node technique to Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2000; 26: 138-41.
 91. Krasagakis K, Almond-Roesler B, Zouboulis CC, Tebbe B, Wartenberg E, Wolff K-D, Orfanos CE. Merkel cell carcinoma: Report of ten cases with emphasis on clinical course, treatment, and in vitro drug sensitivity. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 727-32.
 92. Connelly TJ, Kowalczyk AP. Another case of spontaneous regression of Merkel cell (neuroendocrine) carcinoma. *Dermatol Surg* 1997; 23: 588-90.
 93. Hamid O, Robert C, Daud A et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 134-44.
 94. Llombart B, Requena L. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Monogr Dermatol* 2009; 22: 316-31.
 95. Darier J, Ferrand M. Dermatofibromes progressifs et récidivants: On fibrosarcomes de la peau. *Ann Dermatol Syph* 1924; 5: 545-62.
 96. Sanmartin O, Llombart B, Lopez-Guerrero JA, Serra C, Requena C, Guillen C. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98: 77-87.
 97. Tan AW, Tan SH. Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinicopathological analysis of 10 cases in Asians. *Australas J Dermatol* 2004; 45: 29-33.
 98. Martin L, Piette F, Blanc P, Mortier L, Avril MF, Delaunay MM et al. Clinical variants of the protuberant stage of dermatofibrosarcoma protuberans. *Br J Dermatol* 2005; 153: 932-6.
 99. Dulanto F, Armijo M, Sánchez-Muros J, Camacho F, Martín Gómez A. Dermatofibrosarcoma. Tratamiento quirúrgico reconstructivo. *Dermatología Ibero-Latinoamericana* 1972; 14: 545-51.
 100. Camacho F, Alonso J, Sánchez-Hurtado G, Dulanto F, Diaz Flores L. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Morfología Normal y Patológica* 1978; 2: 1-25.
 101. Suehara Y, Yazawa Y, Hitachi K. Metastatic Bednar tumor (pigmented dermatofibrosarcoma protuberans) with fibrosarcomatous change: a case report. *J Orthop Sci* 2004; 9: 662-5.
 102. Maire G, Pedeutour F, Coindre JM. COL1A1-PDGFB gene fusion demonstrates a common histogenetic origin for dermatofibrosarcoma protuberans and its granular cell variant. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 932-7.
 103. Gokden N, Dehner LP, Zhu X, Pfeifer JD. Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva and groin: detection of COL1A1-PDGFB fusion transcripts by RT-PCR. *J Cutan Pathol* 2003; 30: 190-5.
 104. Llombart B, Sanmartin O, Requena C, Monteagudo C, Botella-Estrada R, Nagore E et al. Atrophic dermatofibrosarcoma protuberans with the fusion gene COL1A1-PDGFB. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 371-4.
 105. Wang J, Morimitsu Y, Okamoto S, Hisaoka M, Ishida T, Sheng W et al. COL1A1-PDGFB fusion transcripts in fibrosarcomatous areas of six dermatofibrosarcomas protuberans. *J Mol Diagn* 2000; 2: 47-52.

106. Lombart B, Sanmartin O, Lopez-Guerrero JA, Monteagudo C, Calabuig S, Botella R et al. Análisis del gen de fusión COL1A1-PDGFB en un caso de dermatofibrosarcoma protuberans con un componente de fibrosarcoma. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97: 337-41.
107. Snow SN, Gordon EM, Larson PO, Bagheri MM, Bentz ML, Sable DB. Dermatofibrosarcoma protuberans. A report of 29 patients treated by Mohs micrographic surgery with long-term follow-up and review of the literature. *Cancer* 2004; 101: 28-38.
108. Smola MG, Soyer HP, Scharnagl E. Surgical treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. A retrospective study of 20 cases with review of literature. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17: 447-53.
109. Price VE, Fletcher JA, Zielenska M, Cole W, Viero S, Manson DE et al. Imatinib mesylate: an attractive alternative in young children with large, surgically challenging dermatofibrosarcoma protuberans. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 511-5.
110. McArthur GA, Demetri GD, van Oosterom A, Heinrich MC, Debiec-Rychter M, Corless CL et al. Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225. *J Clin Oncol* 2005; 23: 866-73.
111. Maki RG, Awan RA, Dixon RH, Jahnwar S, Antonescu CR. Differential sensitivity to imatinib of 2 patients with metastatic sarcoma arising from dermatofibrosarcoma protuberans. *Int J Cancer* 2002; 100: 623-6.
112. Mizutani K, Tamada Y, Hara K, Tsuzuki T, Saeki H, Tamaki K et al. Imatinib mesylate inhibits the growth of metastatic lung lesions in a patient with dermatofibrosarcoma protuberans. *Br J Dermatol* 2004; 151: 235-7.
113. Mehrany K, Swanson NA, Heinrich MC, Weenig RH, Lee KK, White CR Jr et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: a partial response to imatinib therapy. *Dermatol Surg* 2006; 32: 456-9.
114. Requena L. Histiocitoma fibroso maligno. En Requena L. Tumores cutáneos de partes blandas. Madrid: Aula Medica Ed, 2012; pp. 199-205.
115. Haro H, Camacho D, Revelles JM, González de Arriba M, Requena L. Histiocitoma fibroso maligno. *Monogr Dermatol* 2010; 23: 86-92.
116. Navas Ramirez J, Sánchez Conejo Mir J, Ortega Resinas M, Camacho F. Fibrohistiocitoma maligno. Revisión de 4 casos. *Actas Dermosifiliogr* 1989; 80: 289-93.
117. Weiss SW, Enzinger FM. Malignant fibrous histiocytoma: an analysis of 200 cases. *Cancer* 1978; 41: 2250-66.
118. Ortuño C, Moreno JC, Camacho F. Malignant fibrous histiocytoma of the scalp: surgical treatment. *G It Derm Chir Onc* 1992; 1: 46-50.
119. Carrascosa JM, Fernández-Figueras MT, Muñoz C, Ferrandiz C. Fibrohistiocitoma maligno de células gigantes (tumor de células gigantes maligno de partes blandas) de localización dérmica. *Actas Dermosifiliogr* 1995; 86: 388-92.
120. Roholl PJ, Kleyne J, Elbers J et al. Characterization of tumour cells in malignant fibrous histiocytomas and other soft tissue tumors in comparison with malignant histiocytes. I. Immunohistochemical study on paraffin sections. *J Pathol* 1985; 147: 87-95.
121. Iwasaki H, Isayama T, Johzaki H, Kikuchi M. Malignant fibrous histiocytoma: evidence of perivascular mesenchymal cell origin immunocytochemical studies with monoclonal anti-MFH antibodies. *Am J Pathol* 1987; 128: 528-37.
122. Brecher ME, Franklin WA. Absence of mononuclear phagocyte antigens in malignant fibrous histiocytoma. *Am J Clin Pathol* 1986; 86: 344-8.
123. Wood GS, Beckstead JH, Turner RR et al. Malignant fibrous histiocytoma tumor cells resemble fibroblasts. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 323-35.
124. Lawson CW, Fisher C, Gatter KC. An immunohistochemical study of differentiation in malignant fibrous histiocytoma. *Histopathology* 1987; 11: 375-83.
125. Litzky LA, Brooks JJ. Cytokeratin immunoreactivity in malignant fibrous histiocytoma and spindle cells tumors: comparison between frozen and paraffin-embedded tissues. *Mod Pathol* 1992; 5: 30-4.
126. Khalidi H, Singleton T, Weiss SW. Inflammatory malignant fibrous histiocytoma: distinction from Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma by a panel of leukocyte markers. *Mod Pathol* 1977; 10: 438-42.
127. Lazova R, Moynes R, Scott G. CD74: a useful marker to distinguish atypical fibroxanthoma from malignant fibrous histiocytoma. *J Cutan Pathol* 1996; 23: 54.
128. Hirose T, Sano T, Hizawa K. Ultrastructural study of the myxoid area of malignant fibrous histiocytomas. *Ultrastruct Pathol* 1988; 12: 621-30.
129. Miettinen M, Soini Y. Malignant fibrous histiocytoma: heterogeneous patterns of intermediate filament proteins by immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 1363-6.
130. Fu Y-S, Gabbiani G, Kaye GI, Lattes R. Malignant soft tissue tumors of probable histiocytic origin (malignant fibrous histiocytoma): general considerations and electron microscopic and tissue culture studies. *Cancer* 1975; 35: 176-98.
131. Suh CH, Ordóñez NG, Mackay B. Malignant fibrous histiocytoma: an ultrastructural perspective. *Ultrastruct Pathol* 2000; 24: 243-50.
132. Larramendy ML, Tarkkanen M, Blomqvist C et al. Comparative genomic hybridization of malignant fibrous histiocytoma reveals a novel prognostic marker. *Am J Pathol* 1997; 151: 1153-61.
133. Mandahl N, Heim S, Willen H et al. Characteristic karyotypic anomalies identify subtypes of malignant fibrous histiocytoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1989; 1: 9-14.
134. Camacho F, Moreno JC, Murga M, Proaño J, Cantillana NJ, Naranjo M, Martínez-Sahuquillo A, Macher G, Romero F. Malignant fibrous histiocytoma of the scalp. Multidisciplinary treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 13: 175-82.
135. Camacho F, Armijo M, Dulanto F. Fibroxantoma atípico. *Actas Dermosifiliogr* 1977; 63: 91-102.
136. Camacho F. Fibroxantoma atípico. *Actas Dermosifiliogr* 1985; 76: 123-7.
137. Cuperus E, Leguit R, Albrechts M, Toonstra J. Post radiation skin tumors: basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and angiosarcomas. A review of this late effect of radiotherapy. *Eur J Dermatol* 2013; 23: 749-57.
138. Repiso B, Perez Gil A, Argueta O, Rios JJ, Sotillo I, Camacho F. Angiosarcoma de cara y cuero cabelludo. A propósito de un caso. *Actas Dermosifiliogr* 1999; 90: 104-8.
139. Ko JS, Billings SD, Lanigan CP, Buehler D, Fernandez AP, Tubbs RR. Fully automated dual-color dual-hapten silver in situ hybridization staining for MYC amplification: a diagnostic tool for discriminating secondary angiosarcoma. *J Cutan Pathol* 2014; 41: 282-92.
140. Tomita H, Koike Y, Asai M, Ogawa F, Abe K, Tanioka M, Utani A. Angiosarcoma of the scalp successfully treated with pazopanib. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: e19.
141. Dulanto Campos MC. Sarcoma de Kaposi. Tesis Doctoral. Granada 1982.
142. Muñoz MA, Rodríguez-Pichardo A, Camacho F. Dermatologic findings and lymphocytes CD4 correlation in a 38-month prospective study of 1161 HIV-1-positive IVDA predominant patients. *Br J Dermatol* 1998; 139: 33-9.
143. Blauvelt A. The role of human herpesvirus 8 in the pathogenesis of Kaposi sarcoma. *Adv Dermatol* 1999; 14: 167-207.
144. Tappero JW, Conant MA, Wolfe SF, Berger TG. Kaposi's sarcoma. Epidemiology, pathogenesis, histology, clinical spectrum, staging criteria and therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 371-95.
145. Daly M-L, Fogo A, McDonald C, Morris-Jones R. Kaposi sarcoma: no longer an AIDS-defining illness? A retrospective study of Kaposi sarcoma cases with CD4 counts above 300/mm³ at presentation. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39: 7-12.
146. Boudreaux AA, Smith LL, Cosby CD, Bason MM, Tappero JW, Berger TG. Intralesional vinblastine for cutaneous Kaposi's sarcoma associated with acquired immunodeficiency syndrome. A clinical trial to evaluate efficacy and discomfort associated with injection. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 61-5.
147. Dupuy J, Price M, Lynch G, Bruce S, Schwartz M. Intralesional interferon-alfa and zidovudine in epidemic Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 966-72.
148. Hernández DE. High doses and low doses of alfa-2-interferon plus zidovudine in the management of Kaposi's sarcoma associated with human immunodeficiency virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1993; 2: 137-40.