
"A Propósito de una Clasificación de Melanoma Maligno Propuesta por Richard, J. Reed"

Dr. Guillermo Planas Girón

Sección Dermatopatología, Instituto de Biomedicina (Instituto Nacional de Dermatología), Apartado 4043, Caracas 1010A, Venezuela.

En una reciente publicación en el American Journal of Dermatopathology, 1984, el profesor Richard J. Reed, del Laboratorio de Dermatopatología, New Orleans, Louisiana, USA, realiza un análisis pormenorizado de los sucesos biológicos que experimentan los melanocitos en su evolución, desde los estados de displasia incipiente hasta la transformación en una neoplasia con rasgos displásicos severos. Culmina su artículo con una clasificación global del melanoma maligno, que incluye diversas variables, haciendo énfasis en los aspectos histopatológicos. Seguidamente transcribo dicha clasificación, seguro de que su difusión será de gran utilidad en el manejo de esta interesante neoplasia. He creído conveniente precisar algunos conceptos y definiciones, así como adicionar algunos comentarios que aspiró puedan contribuir a su mejor comprensión.

Una Clasificación de Melanoma Maligno

I. Clínica (hallazgos clínicos en sitios primarios y metastásicos).

- A. Crecimiento radial.
- B. Crecimiento vertical.
- C. Estado clínico.

II. Anatómica (sitios de origen).

- A. Areas no pilosas (incluyendo mucosas).
- B. Areas BANS (sobreposición otros grupos).
- C. Otros (superficies expuestas al sol, etc.)

III. Etiológica (condiciones predisponentes).

- A. Melanoma actínico de piel clara e individuos jóvenes (también tiene implicaciones anatómicas: melanoma de superficies expuestas al sol).
- B. Genéticos (Síndrome de Nevus Displásico y Xeroderma Pigmentoso).
- C. Otros factores físicos y químicos.

IV. Citológicos (atipia celular o grado de displasia).

- A. Displasia leve a moderada.
- B. Displasia severa.

V. Histológicos (patrones en la fase de crecimiento vertical).

- A. Displasia Severa, Células Epitelioides Grandes.

- 1. MMDS- por definición.
- 2. MM-LM- ocasionalmente.
- 3. MMLA- ocasionalmente.
- 4. MMN- común.
- 5. Otras variantes lentiginosas ocasionalmente.
- 6. Algunos melanomas derivados en nevus congénitos.

- B. Displasia Severa, Células Fusiformes.

- 1. MMDS- infrecuente.
- 2. MM-LM- común.
- 3. MMLA- patrón usual.
- 4. MMN- común.
- 5. Otras variantes lentiginosas-común.
- 6. Nevus azul maligno (requiere la demostración de los vesti-

gios del precursor benigno).

- 7. Algunos melanomas que se producen en nevus congénito (mediana a moderada displasia).
- C. Displasia Leve a Moderada, Células Epitelioides (variante de Desviación Mínima) pequeñas (e intermedias).

- 1. Algunos melanomas derivados de nevus dérmico.
- 2. Progresión de nevus atípicos ocasionalmente.
- 3. MM-LM- infrecuente.
- 4. MMDS- raro.
- 5. MMLA- ocasionalmente.
- 6. Otras variantes lentiginosas Ocasionalmente.
- 7. Nevus congénito multinodular-común.
- 8. MMN- raro.

- D. Displasia Leve a Moderada, Células Fusiformes.

- 1. MM-LM- común.
- 2. Progresión de nevus atípico infrecuente.
- 3. MMDS- raro.

4. MMLA- infrecuente.
5. Otras variantes lentiginosas-ocasionalmente.
6. MMN- ocasionalmente. 7. Nevus azul maligno.
8. Melanoma derivando de nevus congénito.
9. Transformación de nevus pigmentado fusiformes.
10. Algunos melanomas desmoplásicos (incluyendo variantes de MM-LM y MMLA).
11. Algunos melanomas neutrópicos (incluyendo variantes de MM-LM y MMLA).

E. Otras Variantes (algunas de significado biológico cuestionable).

1. De células fusiformes pequeñas en banda o festoneada (biológicamente agresivo).
2. Neoplasma maligno de Spitz (nódulo expansible: el diagnóstico es más seguro cuando el remanente benigno es demostrado).
3. Nevus combinado atípico (dos fenotipos en una lesión simple).
4. Melanoma como halo-nevus (displasia mediana a moderada, células epitelioides, infiltrado linfocítico difuso).
5. Melanoma de la infancia (puede ser relacionado a lesiones borderline en nevus congénito multinodular, pero biológicamente es melanoma).
6. Variante de células balonadas (puede afectar cualquiera de las variantes epitelioides).

VI. Manipulaciones Pronósticas

(hallazgos histológicos como guía para la terapia).

- A. Niveles de Invasión de Clark (modificado para definir una secuencia biológica más que mera relación con límites anatómicos arbitrarios).
- B. Medida del "engrosamiento" de Breslow.
- C. Índice Mitótico, Índice Pronóstico, etc.
- D. Estados Patológicos (la variante de desviación mínima puede ser significativa).

ABREVIATURAS

MM: melanoma maligno.

Areas BANS: explicación en el texto. MMDS: melanoma maligno diseminativo superficial.

MM-LM: melanoma maligno tipo léntigo maligno.

MMLA: melanoma maligno lentiginoso acral.

MMN: melanoma maligno modular.

MT: metastásis.

I. CLINICOS

A.Crecimiento Radial.

Es la fase de crecimiento correspondiente a una neoplasia constituida por melanocitos atípicos intraepidérmicos y en la dermis papilar, acompañada de respuesta inflamatoria del huésped, fibroplasia y angiogénesis. Esta fase es característica del MMDS. Esta etapa de crecimiento implica, según Clark et al (1976), una evolución biológica, y no un término geométrico, ya que las células neoplásicas se expanden multidireccionalmente. Esta etapa, puede a su vez, sufrir cambios citológicos progresivos, que algunos autores como Reed (1984), han denominado "displasia", la cual puede ser discreta, moderada o severa. Esta fase tiene su expresión clínica en una lesión pequeña, pigmentada, de coloración irregular (dischromia azulada focal en medio del color pardo-bronceado o pardo-negruzco o pardo-rojizo), de bordes irregulares. La lesión clínica puede adquirir progresivamente tamaños variables.

B. Crecimiento Vertical

Crecimiento focal hacia las partes más profundas de la dermis y tejido subcutáneo, con presencia de patrones celulares variables. Implica un cambio en la relación entre células neoplásicas en grupos y el estroma circundante. Los grupos fasciculares de células en uno o más sitios, forman agrupaciones compactas en la dermis. Elder et al (1981), refieren que en esta fase las células difieren de aquellas que están presentes en la fase de crecimiento radial, en tamaño, forma, características tintoriales, morfología nuclear, etc. Clínicamente se traduce en forma de una placa o nódulo expansible, que distorsiona los bordes anatómicos, estrecha, adelgaza, atrofia y hasta ulcera el epitelio. Puede ser pigmentado o amelanico.

C. Estado Clínico

Se pudiera resumir como sigue: Estado I: enfermedad local; Estado II: compromiso tumoral a nivel de ganglios linfáticos; Estado III: enfermedad generalizada. El pronóstico para pacientes estados II y III es muy pobre. En una serie estudiada por Rigej et al (1985), la supervivencia a los 5 años en pacientes Estado I fue de 89%, Estado II: 61%; Estado III (0%). Ningún paciente Estado III sobrevivió los 20 meses. Se pueden establecer combinaciones pronósticas con los estados clínicos y patológicos, por ejemplo en pacientes Estado I (con ganglios linfáticos clínicamente negativos), pero que sometidos a resección ganglionar profiláctica electiva mostraron ganglios histológicamente positivos, la supervivencia a los 5 años fue de 42%. A su vez, de este grupo, existen pacientes con peor pronóstico, es decir, si el índice Breslow era mayor de 4 mm, o si presentaban más de 20 ganglios positivos, la supervivencia a los 5 años se estimó en 18%. El estado clínico y patológico de la enfermedad son variables de gran importancia en la evaluación pronóstica y en la selección del tratamiento.

II. ANATOMICA

Me referiré especialmente al punto IIB: Areas BANS. (B: Back, espalda, se refiere al tercio postero-superior de la espalda; A: Arms, tercio postero-superior de brazos; N: Neck, cuello y S: Scalp, cuero cabelludo).

Según Mangus et al (1977), los pacientes con melanoma maligno en ciertos sitios anatómicos parecen tener peor pronóstico que aquellos con melanomas en otras áreas. En general pacientes con melanomas en cabeza y cuello, tronco, manos y pies tienen peor pronóstico (82, 84 y 83% de supervivencia en 5 años) versus lesiones en áreas restantes de brazos y piernas (94 y 93%, respectivamente). Las bases biológicas de estos resultados (peores pronósticos, según el sitio anatómico), están aún por dilucidarse.

IV. CITOLOGICOS Atipia celular o grado de displasia)

Este es uno de los aspectos más controversiales en el estudio de lesiones

melanocíticas premalignas y malignas. La palabra "displasia" no satisface enteramente a todos los grupos, cooperativos estudiosos del melanoma. Según algunos autores como Leider (1984), las palabras "discrasia", "displasia" y "hamartoma" son sinónimos cercanos. Discrasia del gr. dys (mal), krasís (combinación o mezcla); **Displasia** del gr. dys (mal), plassein (formación). Hamartoma es el resultado de una formación defectuosa (hamarat-oma). Por displasia se entiende la alteración en células de tipo adulto que se caracteriza por variación en volumen, forma y organización. Utilizada de manera estricta, displasia significa como señalamos anteriormente, un trastorno del desarrollo, pero en la práctica se aplica a células epiteliales o mesenquimáticas, principalmente las primeras, que han experimentado cambios proliferativos, algo irregulares y atípicos como respuesta a factores irritativos o inflamación crónica (Robins, 1975). El término displasia fue utilizado por el grupo de Pensylvania (Clark, et al) y el del Instituto Nacional del Cáncer en USA (NCI) (Greene et al) en 1960, con motivo de la identificación del Síndrome del nevus displásico.

Justamente la clasificación que propone Reed, se fundamenta en el término displásico. Este autor establece una analogía entre los conceptos displasia y atipia celular, clasificándola como displasia discreta, moderada y severa, estimación que es concebida por los hallazgos nucleares, nucleolares y citoplasmáticos. Más aún, reconoce una displasia a nivel del tejido que denomina "displasia tisular".

En el 3er. Curso Anual Internacional sobre Ciencias Básicas aplicadas a la Dermatología, efectuado en Montecatini, Terme, octubre de 1985, un panel de distinguidos dermatopatólogos (Ackerman, Pierard, Woolff, Zina, Hewitt y Bondi) no logró acuerdos sobre el término "displásico". Para Ackerman y Bondi, el término displasia es ambiguo y debería ser abandonado y sustituido por otro como "proliferación de melanocitos atípicos" argumentando que en el caso del Síndrome de nevus displásico, la modificación fundamental es de tipo arquitectural aun cuando puede ser acompañado por un grado variable de atipia celular.

No obstante, a pesar de la disparidad de criterios en relación al concepto displasia, este término actualmente se acepta como válido, al menos temporalmente, hasta tanto se logre un acuerdo en la utilización de otro sustitutivo que defina con mayor propiedad las alteraciones citológicas y tisulares que suceden en el nevus displásico y en el MM.

V. HISTOLOGICOS

Tomando como base los fenómenos displásicos y como patrón la fase de crecimiento vertical del tumor, Reed establece 5 grandes grupos histológicos. Los 4 tipos de melanoma malignos clásicamente conocidos (MMDS, MM-LM, MMLA, MMN), están incorporados en la clasificación propuesta, según el grado de displasia y el tipo celular que lo conforman. Solamente me referiré a algunos tipos de melanomas, infrecuentes y poco conocidos (MM Desmoplásico, MM neurotrópico, MM tipo Halo Nevus y MM de desviación mínima). Definiremos sus rasgos generales para la mejor comprensión de la clasificación propuesta.

MM Desmoplásico:

El reporte de los 7 primeros casos corresponde a Conley et al (1971). Se deriva básicamente de una lesión melanocítica superficial y está constituida por un tumor agresivamente infiltrante y metastizante. Se trata de una masa subcutánea, profunda, dura, con marcada tendencia a la recurrencia y a la producción de Mt. a ganglios y vísceras. Hay por tanto un componente histológico de unión y un patrón fusocelular. Se acepta que es una lesión proveniente de un MM-LM o de un MMDS. Otras variantes de melanoma no muestran igual propensión para la invasión local y la recurrencia. Este es un argumento esgrimido por Reed et al, para discrepar de Ackerman, en el sentido de que es inapropiado asumir que histológica y biológicamente existe solamente un melanoma. Recuérdese en este sentido la teoría unificante del melanoma maligno, propuesta por Ackerman (1980).

MM Neurotrópico:

A menudo este tipo de melanoma ocurre simultáneamente con el patrón des-

moplásico en una misma lesión. Los melanocitos atípicos rodean estructuras nerviosas pudiendo penetrar en el espesor del nervio, separando las fibrillas nerviosas o axones. Según algunos autores el neurotropismo que pueda presentar un melanoma no sugiere necesariamente un pronóstico peor para el paciente. Recomendamos al lector revisar el artículo sobre esta materia publicado por el doctor A.B. Ackerman y J. Godomski en 1984, en el A.J. of Dermatopathol. Las ilustraciones en blanco y negro son sumamente demostrativas.

MM de Desviación Mínima:

Se caracterizan por grados mínimos de atipia citológica, es decir, no exhiben el polimorfismo que se observan en otros tipos de melanomas. En este sentido, el tipo celular es uniforme en toda la lesión. En ocasiones presentan características organoides difícil de distinguir de los nevus benignos. Biológicamente se pudiera definir como un tumor que entra en la fase de crecimiento vertical, sin adquirir las características citológicas de una displasia severa. Pueden ser fusiformes o epitelioides. Es importante destacar que el lentigo maligno, es la displasia que más frecuentemente entra en la fase de crecimiento vertical, originando una neoplasia de células fusiformes, un MM desmoplásico o un MM neurotrópico.

MM tipo Halo-Nevus:

Los melanocitos de tipo epitelioides, presentan habitualmente una moderada atipia citológica. Las células están difusamente distribuidas en agregados o grupos, que han perdido la cohesión con las células vecinas, probablemente debido a la presencia del infiltrado inflamatorio linfocitario antigénicamente estimulado. Recuérdese el papel de las células de Langerhans, en estos procesos inmunológicos. La asociación de las células epitelioides parcialmente dañadas por la reacción inmunológica, conjuntamente con las células del infiltrado inflamatorio, recuerda estrechamente el cuadro de halo-nevus. Este patrón histológico puede considerarse un tipo de MM de desviación mínima. En síntesis, la clasificación propuesta por Reed, es bastante completa, ya que incorpora múltiples variables (clínica,

anatómica, etiológica, etc.) y variables relacionadas con los grados de displasia histológica. Incluye, obviamente, aquellas más frecuentemente manejadas en el estudio del MM, relacionadas con los factores pronósticos: índice mitótico, índice pronóstico, niveles de invasión de Clark, índice de engrosamiento de Breslow, volumen tumoral. Lo que encuentro un poco complejo es la división de los MM en grupos histológicos de acuerdo al grado de displasia. Uno pudiera preguntarse:

- 1) ¿Cuáles son los parámetros que se utilizan para distinguir un MM con displasia leve de un MM con displasia moderada? ¿Tienen estos grados de displasia una connotación pronóstica?
- 2) Tengo la impresión que se hacen necesarios un número mayor de estudios retrospectivos y prospectivos que señalen el significado pronóstico en la sobrevivencia a los 5 años, en pacientes sufriendo de MM, de acuerdo a cada uno de los patrones histológicos señalados en la clasificación. En este sentido existen escasos reportes previos que tratan sobre el tema, entre ellos el publicado por Day et al (1982). Estos autores plantean una clasificación de MM de acuerdo a la morfología histológica del componente nodular. Señalan que aquellos MM que presentan nódulos compuestos por más de una población celular, las células exhiben la conducta biológica del componente más agresivo. McGovern et al (1980), también publican tópicos relacionados con esta materia.
- 3) ¿Estarán dispuestos los cirujanos oncólogos a ser receptivos a estas sofisticadas clasificaciones, donde se incluyen complejos conceptos histopatológicos, cuando tengan que proceder al tratamiento quirúrgico de un paciente con MM, o por el contrario, se decidirán por la consideración de variables más prácticas y convencionales: índice de

engrosamiento" de Breslow y localización anatómica de la lesión?

- 4) Pienso que el planteamiento de opiniones aparentemente encontradas y controversiales sobre el estudio del MM, formuladas por autoridades mundialmente reconocidas en la materia, que trabajan en grandes grupos cooperativos en diferentes partes del mundo, nos da una idea de la complejidad que entraña la biología de este tumor. Pero a la vez, estas inquietudes constituyen un factor de estímulo para nuevos aportes e investigaciones en este campo, con la perspectiva de que algún día se logren unificar criterios para el mejor manejo de esta interesante neoplasia.

BIBLIOGRAFIA

1. Reed, R.J.: A classification of melanocytic dysplasias and malignant melanomas. In *Malignant Melanoma and Other Melanocytic Neoplasms*. A.B. Ackerman, Ed. Masson Publishing USA Inc., New York, Vol. 6, Supplement, Summer, 1984, pp. 195-206.
2. Clark, W.H., Ainsworth, A.M., Bernardino, E.A., y col.: Biología y desarrollo de los melanomas malignos humanos primarios. En *Melanomas Cutáneos Malignos (Seminarios de Oncología)*. W.H. Clark, Ed. Edición Médica Panamericana, Buenos Aires, 1976, pp. 9-46.
3. Elder, D.E., Greene, M.H., Bondi, E.E., et al: Acquired melanocytic nevi and melanomas: The dysplastic nevus syndrome. In *Pathology of Malignant Melanoma*, A.B. Ackerman, Ed. Masson Publishing USA Inc., New York, 1981, pp. 185-215.
4. Rigel, D.S., Fridman, R.J., Kopf, A.W. and Levenstein, M.J.: A prognostic index for melanoma patients with positive lymph nodes. In preparation (1985).
5. Rigel, D.S., Rogers, G.S., Friedman, R.J.: Prognosis of malignant melanoma. In *Symposium on Melanoma and Pigmented Lesions*. Dermatologic Clinics. Rigel D.S. and Friedman R.J., Eds. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1985, Vol. 3, N° 2, pp. 309-314.
6. Mangus, K.: Prognosis in malignant

melanoma of the skin: Significance of stage of disease, anatomical site, sex, age and period of diagnosis. *Cancer*, 40: 389-397, 1977.

7. Leider, M.: Ambiguity and error in medical writing. In *Malignant Melanoma and Other Melanocytic Neoplasms*. A.B. Ackerman, Ed. Masson Publishing USA Inc., New York, Vol. 6, Supplement, Summer 1984, pp. 137-140.
8. Robbins, S.L.: Célula normal y célula adaptada. En *Patología Estructural y Funcional*. Nueva Ed. Interamericana, México, 1975, pp. 1-19.
9. Highlights. III International Course: Advances in the basic sciences applied to dermatology. Dysplastic Nevi. Link to MM Still Debated. Oct. 1985, pp. 3-5.
10. Clark, W.H., Reimer, R.R., Greene, M.H., et al.: Origin of familial malignant melanoma from heritable melanocytic lesions: "The B-K mole syndrome". *Arch. Dermatol.*, 114: 732-738, 1978.
11. Conley, J., Lattes, R., Orr, W.: Desmoplastic malignant melanoma (A rare variant of spindle-cell melanoma). *Cancer* 28; 914-936, 1971.
12. Kopf, A.W., Bart, R.S., Rodríguez-Sains, R.S., Ackerman, A.B.: Miscellaneous Aspects of Malignant Melanoma. In *Malignant Melanoma*, A.W. Kopf, Bart, R.S., Rodríguez-Sains, R.S., Ackerman, A.B., Eds. Masson Publishing USA Inc., N.Y.; 1979, pp. 206-213.
13. Ackerman, A.B.: Malignant melanoma: A unifying concept. *Human. Pathol.* 11 (6): 591-595, 1980.
14. Ackerman, A.B., Godomski, J.: Neurotropic malignant melanoma and other neurotropic neoplasm in the skin. In *Malignant Melanoma and Other Melanocytic Neoplasms*. A.B. Ackerman, Ed. Masson Publishing USA, Inc., New York, Vol. 6, Supplement, Summer 1984, pp. 63-80.
15. Day, C., Harist, T.J., Lew, R.A., Mihm, M.C.: Classification of malignant melanoma according to the histologic morphology of melanoma nodules. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 8: 10, 874-876, 1982.
16. McGovern, V.J., Shaw, H.M., Milton, G.W. and Farago, C.A.: Is malignant melanoma arising in a Hutchinsonian melanotic freckle a separate disease entity? *Histopathology* 4: 235-242, 1980.