

# Tasa de recurrencia e implicación del margen quirúrgico en la supervivencia del paciente con melanoma acral. ¿Es necesario un margen amplio?

Leonardo S. Lino-Silva,<sup>1</sup> Raúl Hernández-Romero,<sup>2</sup> Juan S. García-Herrera,<sup>2</sup> César Zepeda-Najar,<sup>3</sup> Rosa A. Salcedo-Hernández,<sup>2\*</sup> Alberto M. León-Takahashi,<sup>2</sup> Marín G. Escobar-Jiménez<sup>1</sup> y Ángel Herrera-Gómez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Patología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México; <sup>2</sup>Departamento de Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México; <sup>3</sup>Departamento de Cirugía Oncológica, Hospital Ángeles Tijuana, Baja California. México

## Resumen

**Introducción:** La extensión apropiada de los márgenes de resección en el melanoma acral no está claramente establecida. **Objetivo:** Investigar si la escisión con margen estrecho es adecuada en el melanoma acral grueso. **Métodos:** Se estudiaron 306 pacientes con melanoma acral. Conforme a la extensión del margen quirúrgico (de 1 a 2 cm y > 2 cm), se analizaron los factores asociados a la recurrencia y la supervivencia. **Resultados:** De 306 pacientes, 183 fueron mujeres (59.8%). La mediana del grosor de Breslow fue 6 mm; 224 casos (73.2%) fueron de tipo ulcerados, 154 pacientes (50.3%) tenían enfermedad en estadio clínico III, 137 en II (44.8%) y 15 en IV (4.9%). Todos los casos presentaron margen negativo, con una mediana de 31.5 mm. Un grosor de Breslow de 7 mm ( $p = 0.001$ ) y la etapa clínica III ( $p = 0.031$ ) se asociaron a recurrencia; los factores asociados a la supervivencia fueron el índice de Breslow ( $p = 0.047$ ), la ulceración ( $p = 0.003$ ), la etapa clínica avanzada ( $p < 0.001$ ) y el uso de adyuvancia ( $p = 0.003$ ). **Conclusión:** Un margen de resección de 1 a 2 cm no afectó la recurrencia tumoral ni la supervivencia en los pacientes con melanoma acral.

**PALABRAS CLAVE:** Margen quirúrgico. Melanoma acral. Supervivencia.

**Recurrence rate and survival implications of surgical margins in patients with acral melanoma. Is a wide margin necessary?**

## Abstract

**Introduction:** Appropriate size of resection margins in acral melanoma is not clearly established. **Objective:** To investigate whether narrow-margin excision is appropriate for thick acral melanoma. **Methods:** Three-hundred and six patients with acral melanoma were examined. Factors associated with recurrence and survival were analyzed according to surgical margin size (1 to 2 cm and > 2 cm). **Results:** Out of 306 patients, 183 were women (59.8%). Median Breslow thickness was 6 mm; 224 cases (73.2%) were ulcerated, 154 patients (50.3%) had clinical stage III disease, while 137 were at stage II (44.8%) and 15 at stage IV (4.9%). All cases had negative margins, with a median of 31.5 mm. A Breslow thickness of 7 mm ( $p = 0.001$ )

### \*Correspondencia:

Rosa A. Salcedo-Hernández

E-mail: incan.research@gmail.com

0016-3813© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 06-06-2022

Fecha de aceptación: 08-09-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000192

Gac Med Mex. 2023;159:38-43

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

and clinical stage III ( $p = 0.031$ ) were associated with recurrence; the factors associated with survival were Breslow index ( $p = 0.047$ ), ulceration ( $p = 0.003$ ), advanced clinical stage ( $p < 0.001$ ), and use of adjuvant therapy ( $p = 0.003$ ). Conclusion: A resection margin of 1 to 2 cm did not affect tumor recurrence or survival in patients with acral melanoma.

**KEYWORDS:** Surgical margin. Acral melanoma. Survival.

## Introducción

El melanoma es un cáncer cutáneo frecuente cuya incidencia se incrementa.<sup>1</sup> Numerosos ensayos clínicos y revisiones sistemáticas fundamentan que uno de los factores pronóstico más importantes es la resección completa del tumor primario con un margen adecuado.<sup>2,3</sup> El margen ideal debe ser obtenido mediante el balance entre la seguridad oncológica y la menor morbilidad y calidad de vida, además de reducir el impacto de resecciones muy amplias. Un estudio de 900 pacientes demostró que un margen de 1 cm tenía un mayor riesgo de recurrencia loco-regional, pero la supervivencia global fue similar a la del grupo con escisión de 3 cm. Otro análisis demostró que un margen de escisión estrecho (2 cm versus 4 cm) en pacientes con lesiones cutáneas localizadas gruesas (> 2 mm) no afectó la supervivencia global ni la supervivencia por enfermedad específica de los pacientes.<sup>4,5</sup> Además, guías de práctica clínica como las de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) establecen que para los márgenes quirúrgicos del melanoma cutáneo, de acuerdo con diferentes espesores de Breslow, el margen más adecuado es de 5 mm en el *melanoma in situ*, 1 cm en el melanoma T1, 1 a 2 cm en el melanoma T2 y 2 cm en los melanomas T3 y T4.<sup>6</sup>

Toda esa información, conclusiones y recomendaciones se basan principalmente en el melanoma de diseminación superficial y el lóbulo maligno. La evidencia para guiar el margen de escisión en pacientes con melanoma acral actualmente es insuficiente y controvertida, dado que este subtipo es raro en caucásicos y en la piel fotoexpuesta, si bien es el subtipo más común en población de piel más oscura.<sup>7,8</sup>

Las diferencias genéticas entre las poblaciones y el perfil molecular diferente de los subtipos de melanoma pueden explicar los comportamientos biológicos diversos, y apuntan a que se requieren estrategias terapéuticas distintivas que incluyan medicamentos y tratamiento quirúrgico orientados al melanoma acral. Los pacientes con melanoma acral son más susceptibles a que se les realice una resección extensa que puede ser mutilante y derivar en complicaciones

como, por ejemplo, amputación; además, en áreas que soportan peso, como las plantas de los pies o las palmas de las manos, la reconstrucción requiere un injerto de piel más extenso, que genera un mayor trauma quirúrgico y un dolor persistente.<sup>9</sup> Por lo tanto, para determinar el margen de resección mínimo óptimo para melanoma acral, especialmente en las neoplasias con un alto índice de Breslow, es esencial considerar tanto la supervivencia como la calidad de vida. Nuestro objetivo es determinar si la escisión de margen estrecho (de 1 a 2 cm) está justificada en el melanoma acral en etapas patológicas pT3 y pT4, sin que afecte la recurrencia ni la supervivencia.

## Métodos

### Pacientes y datos

Se revisaron los registros de 306 pacientes adultos con melanoma en etapa patológica pT3 o pT4 (índice de Breslow > 2 mm) que se sometieron a cirugía radical como tratamiento primario en un hospital nacional de tercer nivel, entre enero de 2005 y diciembre de 2018. La biopsia de ganglio linfático centinela se realizó en pacientes sin ganglios clínicamente positivos de acuerdo con las pautas de la NCCN para melanoma cutáneo.<sup>6</sup> Todos los pacientes con ganglios linfáticos centinelas positivos se sometieron a la disección completa de estos en el lapso de un mes. Se realizó disección terapéutica de ganglios linfáticos a los pacientes con ganglios clínicamente positivos.

Los datos clinicopatológicos recolectados incluyeron el sitio primario, la edad, el sexo, el margen de escisión, el índice de Breslow, la ulceración, el estadio N y la terapia adyuvante, los cuales se incluyeron para el análisis de recurrencia y de supervivencia. El estadio ganglionar patológico (pN) y el estadio patológico se definieron de acuerdo con la octava edición del manual de estadificación del cáncer del American Joint Committee on Cancer.<sup>10</sup> El margen de escisión, el cual fue registrado en el reporte de patología, se midió en milímetros con una regla e indica la distancia quirúrgica desde el borde del tumor hasta el borde cutáneo periférico más próximo o el lecho.

## Seguimiento

Los pacientes fueron seguidos hasta su muerte o fecha de su última consulta. La supervivencia de los pacientes fue censurada en la fecha del último seguimiento. Se excluyeron los pacientes menores de 18 años o con seguimiento menor a un mes. La supervivencia global se calculó como el intervalo entre la cirugía radical y la muerte/último seguimiento. La recurrencia se definió como el tiempo desde la cirugía radical hasta la recidiva local o metástasis a distancia. La recurrencia o la metástasis se confirmaron mediante estudio anatomo-patológico.

## Análisis estadístico

Se realizó la prueba de chi cuadrada de Pearson para el análisis univariable de las características clinicopatológicas asociadas a los dos grupos de márgenes de resección (de 1 a 2 cm versus > 2 cm). Se utilizó la estimación de Kaplan-Meier y el análisis de rango logarítmico para identificar los factores asociados a la supervivencia. Todos los análisis estadísticos se efectuaron con el programa Statistical Product and Service Solutions (SPSS, versión 25.0; SPSS Company, Chicago, Illinois, Estados Unidos). Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

## Resultados

De 306 pacientes, 183 casos (59.8 %) fueron del sexo femenino y 123 (40.2 %) del masculino; la mediana de edad fue 60 años (rango intercuartílico [RIC] = 48.75-72). La mediana del grosor de Breslow fue 6 mm (RIC = 3.05-10); se registró una mediana de 7.7 mitosis/mm<sup>2</sup> (RIC = 2-10), 82 casos (26.8 %) no tenían ulceración y 224 casos (73.2 %) sí; 154 pacientes (50.3 %) tenían enfermedad en estadio clínico IIIC, 137 (44.8 %) en etapa II y 15 (4.9 %) en etapa IV; todos los casos mostraron margen negativo, con una mediana de distancia del tumor al límite más cercano de 31.5 mm (RIC = 20.7 a 42.25). Del total, 93 pacientes (30.4 %) recibieron tratamiento adyuvante. En un seguimiento promedio de 31.91 meses, 104 pacientes recurrieron (34 %) y 83 murieron (27.1 %).

No se identificaron diferencias significativas en las características basales entre el melanoma cutáneo y acral, excepto por la actividad mitósica, que fue superior en el grupo con margen menor a 1 cm: mediana de 8 versus 4 mitosis/mm<sup>2</sup> (Tabla 1).

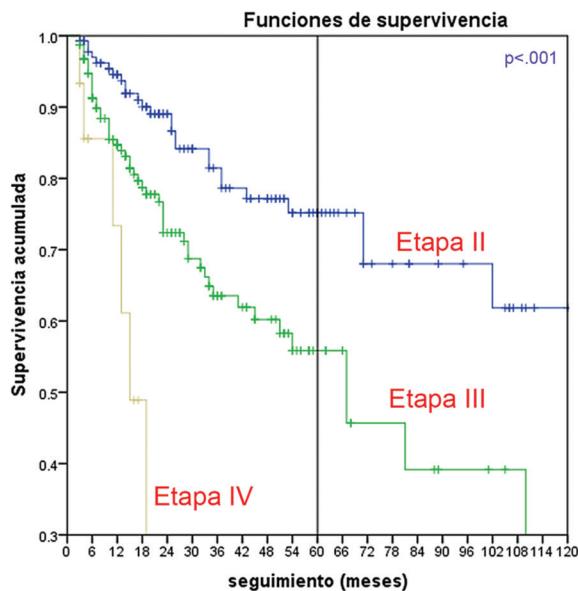


Figura 1. Supervivencia global de 306 pacientes con melanoma acral de acuerdo con la etapa clínica. Se observa una diferencia clara en cada etapa.

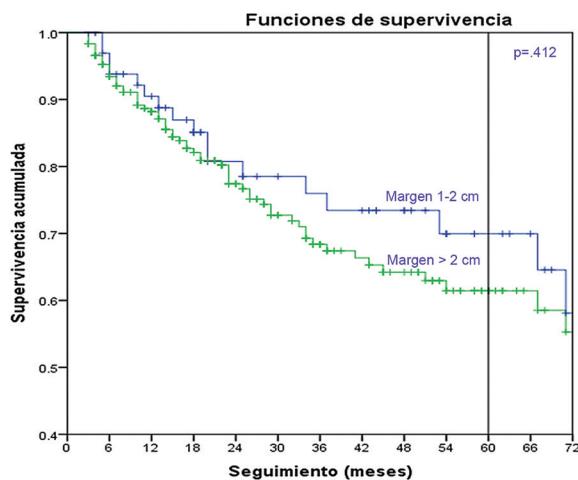


Figura 2. Supervivencia global de 306 pacientes con melanoma acral de acuerdo con la distancia del tumor al margen quirúrgico. Se observa que entre los grupos es comparable y sin diferencias estadísticamente significativas.

Como se muestra en la Tabla 2, el índice de Breslow más alto (7 mm versus 5 mm,  $p = 0.001$ ) y la etapa clínica más avanzada, etapa III (59.6 % versus 45.4 %,  $p = 0.031$ ) se asociaron a la recurrencia.

Como se aprecia en la Figura 1 y Tabla 3, los factores asociados a la supervivencia fueron el índice de Breslow ( $p = 0.047$ ), la ulceración ( $p = 0.003$ ), la etapa clínica avanzada ( $p < 0.001$ ) y el uso de adyuvancia

**Tabla 1.** Características basales de 306 pacientes con melanoma acral en etapa patológica pT3 y pT4 (índice de Breslow > 2 mm)

Variable	Grupo 1-2 cm (n = 69)		Grupo > 2 cm (n = 257)		p*
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	
Edad (años)	58	47-72	60	49-72	0.648
Margen (mm)	14	11-16	37	28-45	< 0.001
Índice de Breslow (mm)	5	3.1-10	6	3-10	0.856
Mitosis/mm <sup>2</sup>	8	3-15	4	1-9	0.018
	n	%	n	%	
Sexo					0.724
Masculino	29	42	94	39.7	
Femenino	40	58	143	60.3	
Úlcera					0.442
No	16	23.2	66	27.8	
Sí	53	76.8	171	72.2	
Etapa clínica					0.372
Etapa II	36	52.2	101	42.6	
Etapa III	30	43.5	124	52.3	
Etapa IV	3	4.3	12	5.1	
Tratamiento adyuvante					0.558
No	50	72.5	163	68.8	
Sí	19	27.5	74	31.2	
Recurrencia					0.319
No	49	71	153	64.6	
Sí	20	29	84	35.4	
Muerte					0.826
No	51	73.9	172	72.6	
Sí	18	26.1	65	27.4	

\*Prueba de chi cuadrada para variables categóricas, prueba U de Mann-Whitney para variables numéricas.

RIC: rango intercuartílico.

(p = 0.003), por lo que la distancia al margen no se asoció a una diferencia en la supervivencia global a cinco años (Figura 2).

## Discusión

Este estudio retrospectivo multicéntrico tuvo como objetivo investigar si la escisión de margen estrecho está justificada en el melanoma acral grueso. Encontramos que los márgenes de resección estrechos de 1 a 2 cm no influyeron en la supervivencia global ni en la proporción de recurrencias en comparación con los márgenes de resección recomendados.

El margen de resección del melanoma cutáneo ha sido tema controversial y la necesidad de una cirugía tan extensa ha sido cuestionada y ha dado lugar a numerosos ensayos clínicos que buscan determinar el margen óptimo. El margen de resección se estrechó primero a 2 cm<sup>11</sup> y posteriormente a 1 cm en los

melanomas delgados (< 2 mm).<sup>12</sup> Después se demostró que un margen de 2 cm es seguro para los melanomas de espesor intermedio (de 1 a 4 mm).<sup>13</sup> Ensayos más recientes acerca de melanomas más gruesos (> 2 mm) han indicado que los márgenes de 2 cm son seguros.<sup>5,14</sup> Sin embargo, sigue siendo controvertido si el margen de resección se puede reducir a 1 cm en el melanoma grueso. Un ensayo clínico encontró que un margen de escisión de 1 cm es inadecuado para el melanoma cutáneo > 2 mm;<sup>15</sup> sin embargo, existen limitaciones importantes en esos análisis ya que en la mayoría se incluyen muy pocos pacientes con melanoma acral. Los estudios específicos del melanoma acral son retrospectivos y han encontrado que un margen de 1 cm es seguro en un melanoma con índice de Breslow menor a 1 mm y que un margen de 2 cm proporcionó un mejor control local, pero no mejoró la supervivencia,<sup>9,16</sup> hallazgos consistentes con los de nuestro estudio.

**Tabla 2.** Características asociadas a recurrencia en 306 pacientes con melanoma acral en etapa patológica pT3 y pT4 (índice Breslow > 2 mm)

Variable	Sin recurrencia (n = 202)		Recurrencia (n = 104)		p*
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	
	n	%	n	%	
Edad (años)	59	48-73	60	51-71	0.842
Índice de Breslow (mm)	5	3-8	7	4-12	0.001
Mitosis por mm <sup>2</sup>	4	1-10	6	2-12	0.235
Sexo					
Masculino	77	38.1	46	44.2	0.302
Femenino	125	61.9	58	55.8	
Úlcera					
No	60	29.7	22	21.2	0.110
Sí	142	70.3	82	78.8	
Etapa clínica					
Etapa II	97	48	40	38.5	0.031
Etapa III	92	45.5	62	59.6	
Etapa IV	13	6.4	2	1.9	
Tratamiento adyuvante					
No	142	70.3	71	68.3	0.715
Sí	60	29.7	33	31.7	
Margen quirúrgico					
1-2 cm	49	24.3	20	19.2	0.319
> 2 cm	153	75.7	84	80.8	

\*Prueba de chi cuadrada para variables categóricas, prueba U de Mann-Whitney para variables numéricas.  
RIC: rango intercuartílico.

**Tabla 3.** Características asociadas a supervivencia en 306 pacientes con melanoma acral en etapa patológica pT3 y pT4 (índice de Breslow > 2 mm)

Variable	Supervivencia a 5 años (%)	Mediana de supervivencia (meses)	p*
Sexo			
Masculino	56.4	72.46	0.346
Femenino	67.2	84.36	
Índice de Breslow			
2-4 mm	69.4	90.8	0.047
> 4 mm	61.3	77.12	
Úlcera			
No	78.9	95.35	0.003
Sí	57.5	74.2	
Etapa clínica			
Etapa II	75.2	96.7	< 0.001
Etapa III	55.8	68.6	
Etapa IV	0	14.8	
Adyuvancia			
No	72.3	87.9	0.003
Sí	38	61.7	
Margen quirúrgico			
1-2 cm	69.9	85.6	0.412
> 2 cm	61.4	80	

\*Prueba de log-rank.

Una de las limitaciones de nuestra investigación, además de las propias de un análisis retrospectivo, fue que los pacientes no tuvieron acceso a la terapia dirigida o inmunoterapia ni a estudios genéticos, los cuales mejoran drásticamente la supervivencia de los pacientes con melanoma. Pensamos que recibir estas opciones podría ayudar a reducir los márgenes quirúrgicos en estos pacientes.

## Conclusión

Nuestros resultados demuestran que un margen de resección de 1 cm es adecuado en los melanomas acrales, ya que no se asocia con incremento en la tasa de recurrencia ni afecta la supervivencia. A pesar de sus limitaciones, este estudio puede sentar las bases para diseñar un ensayo clínico.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiación para esta investigación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

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

## Bibliografía

1. Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The growing burden of invasive melanoma: projections of incidence rates and numbers of new cases in six susceptible populations through 2031. *J Invest Dermatol.* 2016;136:1161-71.
2. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, Breivald M, Ingvar C, Johansson H, et al. Long-term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer.* 2002;89:1495-501.
3. Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Bishop JA. Excision margins in the treatment of primary cutaneous melanoma: a systematic review of randomized controlled trials comparing narrow vs wide excision. *Arch Surg.* 2002;137:1101-5.
4. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombes G, Timmons M, Evans J, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med.* 2004;350:757-66.
5. Utjés D, Malmstedt J, Teras J, Drzewiecki K, Gullestad HP, Ingvar C, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: long-term follow-up of a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2019;394:471-7.
6. Swetter SM, Thompson JA, Albertini MR, Barker CA, Baumgartner J, Boland G, et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19:364-76.
7. Lino-Silva LS, Domínguez-Rodríguez JA, Aguilar-Romero JM, Martínez-Said H, Salcedo-Hernández RA, García-Pérez L, et al. Melanoma in Mexico: clinicopathologic features in a population with predominance of acral lentiginous subtype. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:4189-94.
8. Bello DM, Chou JF, Panageas KS, Brady MS, Coit DG, Carvajal RD, et al. Prognosis of acral melanoma: a series of 281 patients. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:3618-25.
9. Ito T, Kaku-Ito Y, Wada-Ohno M, Furue M. Narrow-margin excision for invasive acral melanoma: is it acceptable? *J Clin Med.* 2020; 9:2226.
10. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8<sup>th</sup> edition and beyond. *Ann Surg Oncol.* 2018;25:2105-10.
11. Khayat D, Rixe O, Martin G, Soubbrane C, Banzet M, Bazex JA, et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer.* 2003;97:1941-6.
12. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg.* 1991;126:438-41.
13. Balch CM, Soong SJ, Smith T, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol.* 2001;8:101-08.
14. Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, Gullestad HP, Hellborg H, Mansson-Hayes, Brahme E, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2011;378:1635-42.
15. Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, Newton-Bishop J, Timmons M, Cook M, et al. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:184-92.
16. Lee KT, Kim EJ, Lee DY, Kim JH, Jang KT, Mun GH. Surgical excision margin for primary acral melanoma. *J Surg Oncol.* 2016;114(8):933-9.