

MELANOMA

INTRODUCCIÓN

El melanoma es un tumor maligno que tiene su origen en los melanocitos. En la mayor parte de los paciente se localiza en la piel aunque puede presentarse en las distintas mucosas (oral, conjuntiva, vaginal), a lo largo del tracto de la úvea o en las leptomeninges.

Aunque la incidencia de melanoma se ha triplicado en las últimas cuatro década, desde los años 90 se ha observado una estabilización de las tasas de mortalidad.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de melanoma oscila entre un 3 a 7%, siendo uno de los cánceres que más ha crecido en los últimos años.

La tasa más alta de incidencia se localiza en Queensland, Australia.

Respecto a Europa, las tasas son muy variables entre países, siendo las más altas en Suiza y los países escandinavos.

En España, según el Registro Nacional de Melanoma, se comunican unos 900 casos por año, siendo un 13% más frecuente en mujeres

La edad media en el momento del diagnóstico es de 57 años y las localizaciones mas frecuentes son el tronco, seguida de las extremidades inferiores.

FACTORES DE RIESGO

Conocer los factores de riesgo implicados en el desarrollo de melanoma tiene importancia no sólo desde un punto vista socio-sanitario sino también desde la práctica clínica diaria

En la Tabla 1. se resumen los principales factores de riesgo

FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLO DE MELANOMA
FACTORES GENÉTICOS
Historia familiar de melanoma Piel clara Incapacidad para broncearse Color de pelo pelirrojo Defectos en la reparación del ADN (Xeroderma pigmentoso)
FACTORES AMBIENTALES
Exposición solar intensa intermitente Exposición solar crónica Vivir próximo al ecuador Tratamiento con PUVA terapia Uso de cámaras de rayos UVA, sobre todo antes de los 35 años Inmunosupresión iatrogénica o adquirida
EXPRESIÓN FENOTÍPICA DE LA CARGA GENÉTICA
Presencia de nevus y lentigos solares: <ul style="list-style-type: none">- > 100 nevus melanocíticos adquiridos- Presencia de nevus displásicos- Múltiples lentigos solares Antecedentes personales de melanoma

FORMAS CLÍNICAS

Existen fundamentalmente cuatro variantes clínicas de melanoma cutáneo primario. Se diferencian principalmente en el patrón de crecimiento durante las fases iniciales

1. MELANOMA DE EXTENSIÓN SUPERFICIAL

Es la forma más frecuente en individuos de piel clara. Suele aparecer entre los 40 y los 60 años y habitualmente se localiza en el tronco o en las extremidades. Se presenta como una mácula heterocrómica de bordes irregulares. Tiene una primera fase de crecimiento radial más lenta y una segunda fase más rápida de crecimiento vertical en la que clínicamente puede desarrollar una pápula o un nódulo. Hasta un 50% se origina sobre un nevus previo.

2. MELANOMA NODULAR:

Es el segundo tipo más frecuente. Se presenta alrededor de la sexta década y suele localizarse en el tronco, cabeza y cuello. Es algo más prevalente en varones. Clínicamente se trata de un nódulo azul-negro, en alguna ocasión rojizo, que puede estar ulcerado o sangrar. Estas lesiones se desarrollan en pocos meses y de forma rápida. Desde un inicio tienen una fase de crecimiento vertical. Es frecuente que el grosor de la lesión, es decir el índice de Breslow, sea mayor que en otros subtipos y por tanto tienen peor pronóstico

3. LENTIGO MALIGNO

Supone el 10% de todos los melanomas. Tiene su aparición alrededor de la séptima década y suele presentarse en piel con intenso fotodaño, principalmente la cara. Nace como una mácula heterocrómica de crecimiento lento, asimétrica de bordes irregulares. La fase de crecimiento radial puede durar varios años. Hasta un 5% evolucionan hacia formas invasivas

4. MELANOMA ACRO-LENTIGINOSO

Esta es la variante más infrecuente. Surge también alrededor de la séptima década. Se origina en palmas, plantas o alrededor del aparato ungueal. Supone el 70% de los melanomas que se diagnostican en individuos de raza negra. Clínicamente se manifiesta como una mácula heterocrómica de bordes irregulares y asimétrica. Cuando se presenta en la matriz ungueal se asemeja a melanoniquia longitudinal o se aprecia como una hiperpigmentación que se extiende más allá del hiponiquio o del pliegue proximal (signo de Hutchinson)

Cualquiera de estas variantes puede carecer de pigmentación, es decir, presentarse como melanomas amelanóticos. Esto suele retrasar el diagnóstico y empeorar el pronóstico ya que no se suelen sospechar en un inicio.

DIAGNÓSTICO:

La detección precoz de un melanoma es la clave para mejorar la supervivencia del paciente. A día de hoy el diagnóstico inicial se basa en la inspección clínica y dermatoscópica.

La regla del ABCD es una herramienta muy útil para enseñar a la población general a detectar posibles lesiones pigmentadas sospechosas

A asimetría

B bordes irregulares

C variedad en el color

D diámetro > 5mm

En los últimos años se ha añadido la letra “E” que hace referencia a “evolución”, es decir, la aparición de una nueva lesión o la presencia de cambios en tamaño, forma o color de una lesión preexistente.

Otro signo clínico es el conocido como signo del “patito feo”, es decir, la aparición de una lesión diferente a las que se encuentran a su alrededor y que categorizadas como “nevus buenos”.

DERMATOSCOPIA:

Existen varios signos dermatoscópicos que hacen sospechar la presencia de melanoma

- Red de pigmento: suele ser negra, marrón o gris con orificios irregulares. El grosor de las líneas es irregular y termina abruptamente en la periferia
- Glóbulos y puntos: suelen ser atípicos, es decir de distintos tamaños y colores
- Proyecciones: irregulares y distribuidas no homogéneamente
- Parches de pigmento negra, marrón o gris con morfología y disposición irregular
- Estructuras de regresión: áreas blanco-azuladas y pequeños puntos azul-grisáceos
- Presencia de velo azul
- Estructuras vasculares: vasos polimorfos, irregulares, puntos vasculares asociados a signos de regresión

HISTOLOGÍA:

Característicamente, el melanoma se presenta como una lesión asimétrica, mal circunscrita y con presencia de nidos de melanocitos a lo largo de la epidermis que no son equidistantes unos de otros y son muy variables en cuanto a tamaño y forma. A veces se pueden observar melanocitos aislados o pequeños nidos en la unión dermo-epidérmica que pueden ascender hasta llegar a la capa córnea.

Los nidos que atraviesan la membrana basal y se disponen en la dermis no maduran, es decir, no se hacen más pequeños. Citológicamente se aprecia intenso pleomorfismo nuclear y abundantes mitosis.

En caso de duda, existen varios marcadores inmunohistoquímicos como el HMB-45, melan A/Mart1 o el S100.

El grosor de la lesión o índice de Breslow debe ser especificado en todos los melanomas ya que es el principal predictor de supervivencia. Otros datos que deben incluirse son la presencia de ulceración, las mitosis/mm² y por supuesto, los márgenes.

EVALUACIÓN DE UN PACIENTE CON UNA LESION SOSPECHOSA DE MELANOMA

Ante todo paciente en el que se sospeche un posible melanoma debe hacerse una historia clínica rigurosa haciendo en la presencia de posibles factores de riesgo. Debe hacerse una exploración de toda la piel, estimarse aproximadamente el número de lesiones pigmentadas y analizar mediante dermatoscopia cualquier lesión atípica.

Ante la sospecha de un melanoma debe realizarse una biopsia excisional con unos márgenes aproximados de 2 mm.

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

Una vez diagnosticado de melanoma se debe hacer una ampliación de márgenes que dependerá del índice de Breslow

In situ: 0,5 cm.

≤ 1mm : 1cm

1,01- 2 mm: 1-2 cm

> 2 mm: 2 cm

La técnica del ganglio centinela se recomienda habitualmente cuando el melanoma presenta >1mm de Breslow aunque en algunos casos se realiza con menores Breslow como por ejemplo melanomas de ≥0,75mm de Breslow en pacientes jóvenes o con factores de riesgo (ulceración, mitosis >1/mm², ...)

Respecto a las pruebas complementarias de laboratorio o de imagen existen gran variabilidad entre las distintas guías.

Para estadios 0 al IIA se recomienda una analítica básica, una radiografía de torax y una ecografía abdominal

Del estadio IIB al IV se recomienda una analítica básica y un TAC toraco-abdomino-pelvico y si está disponible también se recomienda la realización de PET.

En algunos países europeos se esta introduciendo la ecografía de ganglio linfáticos en melanomas >1mm tanto para estadíaje como para seguimiento, aunque requiere personal especializado y no todos los centros disponen de él.

TRATAMIENTO DE SATELITOSIS CUTÁNEAS Y METÁSTASIS EN TRÁNSITO

Siempre que sea posible deben ser extirpadas. Cuando son múltiples existen varias alternativas como la perfusión de la extremidad con melfalan, crioterapia, laser, inyección intralesional de IL-2 o electroquimioterapia

La inmunoterapia adyuvante con interferón está indicada para aquellos pacientes con alto riesgo de recurrencias y/o metástasis , así como aquellos pacientes que se encuentren en estadio III. Es un tratamiento que, aunque ha demostrado que puede aumentar el tiempo libre de enfermedad no ha demostrado mejorar la supervivencia global y no está exento de efectos secundarios.

TRATAMIENTO DE METASTASIS A DISTANCIA

A pesar de todos los avances, el pronostico en pacientes con metástasis a distancia no cambiado escasamente. La supervivencia media a los 5 años es del 10% con una media de 9 meses de supervivencia.

Existen diferentes alternativas de tratamiento. Cuando es posible, las metástasis deben ser resecaas. Respecto a la radioterapia, el melanoma es considerado un tumor radiorresistente, sin embargo en paciente con metástasis irresecables puede proporcionar alivio paliativo de los síntomas así como reducción del dolor en el caso de metástasis óseas.

En cuanto a la terapia sistémica hay varias opciones, desde quimioterapia, inmunoterapia con IL-2 o vacunas

TERAPIAS MOLECULARES

En los últimos años se ha descubierto algunas de las señales y los genes implicados en el desarrollo de melanoma. Todo ello ha provocado la aparición de nuevos tratamiento dirigidos específicamente contra dichas mutaciones

El primer tratamiento molecular aprobado por la FDA y la Agencia Europea del Medicamento en 2011, Vemurafenib, va dirigido contra el gen BRAF y la mutación V600E que se encuentra hasta en el 40% de los melanomas. Aunque es una alternativa prometedora tiene un perfil de toxicidad que debe ser tenido en cuenta.

Otro fármacos de más reciente aparición son el Ipilimumab (inhibidor del CTLA), Dabrafenib (inhibidor del BRAF) y el Trametinib (inhibidor del gen MEK)

El desarrollo de estas terapias y el conocimiento de las vías implicadas en el melanoma esta cambiando de forma significativa como nos enfrentamos a esta tumor. Sin embargo estos tratamiento deben ser preescritos con cautela ya que el perfil de efectos secundarios aun no es bien conocido y las implicaciones a largo plazo aun están por conocer.

PRONOSTICO:

El pronóstico del melanoma depende del estadio en el momento del diagnóstico. Los pacientes con estadio IA presentan tasas de supervivencia a 10 años del 95%, sin embargo aquellos en un estadio T4b las tasas de supervivencia 10 año son de aproximadamente 50%

Los principales factores pronósticos quedan resumidos en la siguiente tabla

FACTOR PRONOSTICO	COMENTARIO
Indice Breslow	> 1mm
Ulceracion	Presencia peor pronóstico
Tasa mitótica	$\geq 1/\text{mm}^2$
Edad	Edad avanzada peor
Sexo	Varón peor que mujer
Localización	Tronco, cabeza y cuello peor pronóstico
Numero ganglio linfáticos afectos	Mayor numero peor
Carga tumoral linfática	Macroscópico peor que si son microscópicas
Localización de metástasis a distancia	Peor si son viscerales

CONCLUSIONES

El melanoma es uno de los cánceres mas frecuentes hoy en día, cuya incidencia esta creciendo año tras año. A pesar de ello, y gracias a la mejor formación de todos los profesionales médicos y la sensibilizacion de la población general, cada vez se diagnostica en estadios mas iniciales mejorando por tanto el pronostico y la supervivencia

ESTADIFICACIÓN:

Se basa en la clasificación introducida por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) de 2009.

Tabla 2. Clasificación TNM del melanoma

T	GROSOR	ULCERACIÓN/MITOSIS
Tis (in situ)	-	-
T1	≤ 1.00mm	a: sin ulceración y mitosis < 1/mm ² b: con ulceración y mitosis < 1/mm ²
T2	1.01-2.00mm	a: sin ulceración b: con ulceración
T3	2.01-4.00mm	a: sin ulceración b: con ulceración
T4	> 4mm	a: sin ulceración b: con ulceración
N	NUMERO GANGLIOS METASTASICOS	CARGA MASA GANGLIONAR
N0	0	-
N1	1	a: micrometástasis b: macrometástasis
N2	2-3	a: micrometástasis b: macrometástasis c: metástasis en transito/satelitosis sin nódulos metastásicos
N3	4 o mazacote ganglionar (ganglios fusionados) o metástasis en transito/satelitosis con nódulos metastásicos	
M	LOCALIZACIÓN	NIVELES DE LDH (Lactato deshidrogenasa)
M0	-	-
M1a	Piel a distancia, subcutáneas o ganglionares	Normal
M1b	Pulmonar	Normal
M1c	Viscerales u otra localización	Normal Elevada

ESTADIAJE AJCC 2009

Estadio 0

Tis, N0, M0

Estadio IA

T1a, N0, M0

Estadio IB

T1b, N0, M0

T2a, N0, M0

Estadio IIA

T2b, N0, M0

T3a, N0, M0

Estadio IIB

T3b, N0, M0

T4a, N0, M0

Estadio IIC

T4b, N0, M0

Estadio III

Cualquier T, N1, M0

Cualquier T, N2, M0

Cualquier T, N3, M0

Estadio IV

Cualquier T, cualquier N, M1