

El melanoma en México

Norma Estela Herrera González,* Aramara Yasmín Aco Flores*

RESUMEN

El melanoma maligno es el tumor más letal de los tumores de piel por su gran capacidad de producir metástasis y por su alta quimiorresistencia. En México es evidente el aumento de esta neoplasia, con una evolución de casi 500% en los últimos años. El melanoma es una neoplasia que se origina en los melanocitos que derivan de la cresta neural. El subtipo acral lentiginoso, que es el más frecuente en nuestro país, se manifiesta en las palmas, las plantas y la zona subungueal. En estadios tempranos el tratamiento es quirúrgico, pero en estadios tardíos rara vez es curable con tratamiento estándar. Existen reportes de que las respuestas al tratamiento quimioterapéutico difícilmente favorecen a más de 20% de los pacientes. La quimiorresistencia actualmente no se explica por completo con los mecanismos y moléculas descritos hasta la fecha. Nuestro laboratorio ha hecho una búsqueda de genes, relacionados con esta quimiorresistencia, por medio de la técnica de expresión diferencial de genes y ha encontrado un gen altamente expresado en el tejido del melanoma acral y homologado al 100% con el gen ABCB5. Por medio de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real se encontró que la expresión del gen encontrado se halla entre 26 y 1320%, con mayor expresión del gen MDR1 —el cual actúa como bomba que expulsa los quimioterapéuticos— cuando se hace una comparación con tejido sano. Por otro lado, la expresión del gen ERCC1, encargado de reparar el ADN dañado, la identificamos casi 50% más baja en melanoma que en tejido sano, lo que podría ser un factor de riesgo para padecer melanoma.

Palabras clave: melanoma acral, quimiorresistencia, ABCB5, MDR1, ERCC1.

ABSTRACT

The malignant melanoma is the most lethal of all skin cancers, due to its great capacity to produce metastasis and its high chemoresistance. In Mexico there is an evident increase of this neoplasia, with a growth of almost 500% in the last few years. The melanoma is a neoplasia originated in the melanocytes that derive from our neural crest. The acral-lentiginous subtype is the most frequent in our country, affecting palms, plants and the subungual zone. The treatment is surgical in its early stages, but in the later stages it is rarely curable with standard therapy. There are reports that the responses to the chemotherapy treatment scarcely favor more than 20% of the patients. Its ability to resist chemotherapy cannot be completely explained with the mechanisms and molecules described until now. Our laboratory has searched for the genes that are related with this resistance using a differential expression of genes technique, finding a highly expressed gene in acral melanoma tissue with a homology of 100% with the gene ABCB5. Using PCR in real time, a higher expression was found in the gene MDR1 between 26% and 1320%, which acts as a bomb that expels the chemotherapeutic agents (in comparison to the healthy tissue). On the other hand, we identified an expression of almost 50% less in the melanoma than in the healthy tissue of the ERCC1 gene, responsible for repairing damaged DNA, which could be implied as a risk factor for the development of the melanoma.

Key words: acral melanoma, chemoresistance, ABCB5, MDR1, ERCC1.

* Laboratorio de Oncología Molecular, Sección de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina (IPN), México, DF.

Correspondencia: Dra. Norma Estela Herrera González. Av. San Fernando 547, colonia Toriello Guerra, CP 14050, México, DF. Correo electrónico: nherrerag@issste.gob.mx
Recibido: febrero, 2010. Aceptado: agosto, 2010.

Este artículo debe citarse como: Herrera-González NE, Aco-Flores AY. El melanoma en México. Rev Esp Med Quir 2010;15(3):161-164.

En el ser humano uno de los cánceres más frecuentes es el cáncer de piel, el cual se ha clasificado en dos grandes grupos: el cáncer de piel no melanoma y el melanoma. El melanoma maligno es el más letal de los tumores de piel, ya que por su gran capacidad de producir metástasis es responsable de 75% de las muertes por cáncer cutáneo.¹ Se trata generalmente de un tumor de la piel, pero también puede manifestarse en las mucosas y, en raras ocasiones, en el ojo. A pesar de varios años de inves-

tigaciones extensivas, el único tratamiento efectivo es la resección quirúrgica del tumor primario antes de que logre un grosor mayor de 1 mm. En todo el mundo cada año se diagnostican cerca de 160,000 casos nuevos de melanoma. De acuerdo con el reporte de la Organización Mundial de la Salud, cada año ocurren cerca de 57,000 muertes relacionadas con el melanoma. Debido a que es una enfermedad que se manifiesta más frecuentemente en individuos de piel blanca, en México no se le ha dado mucha importancia.

La Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) reporta que en México es evidente el aumento de esta neoplasia, con una evolución de casi 500% en los últimos años. Es de esperarse que estas tendencias continúen hasta el año 2020, lo que ocasionará que este tipo de cáncer sea más cotidiano de lo que se desea.² En nuestro país los pacientes con tumores de la piel, especialmente los individuos que padecen melanomas, desafortunadamente acuden al hospital en etapas muy avanzadas, lo cual ocasiona que en gran parte de los casos ya no pueda ofrecerse tratamiento. El melanoma es una neoplasia que se origina en los melanocitos que derivan de la cresta neural. Gran parte de los melanomas se originan *de novo*, aunque 20% pueden derivarse de lesiones névicas previas. El melanoma es una enfermedad heterogénea y se distingue por cuatro tipos histopatológicos: acral lentiginoso, nodular, extensión superficial y lentigo maligno.^{3,4} Las diferencias moleculares entre estos tipos están aparentemente relacionadas con amplificaciones genómicas (en las que existen más copias de ciertos genes que las que normalmente deben existir) y con expresiones diferenciales de genes. Lo anterior se refiere a cómo se modifica la expresión de ciertos genes durante el proceso neoplásico —si hay incremento, disminución, ausencia o existencia de ciertos genes cuando se comparan con piel sana.

En México el tipo que más ocurre es el melanoma acral lentiginoso (Figura 1). Su manifestación clínica y su distribución étnica lo diferencian comúnmente del melanoma de extensión superficial (el tipo de melanoma más común en países caucásicos). El melanoma acral lentiginoso es el melanoma que más frecuentemente ocurre en la población de piel oscura, que corresponde a los fenotipos de piel III y IV, los cuales —a su vez— son los fenotipos más prevalentes en nuestra población.



Figura 1. Melanoma acral.

El melanoma acral lentiginoso puede manifestarse en la piel subungueal, plantar y palmar, zonas que están poco expuestas a la luz solar y que están protegidas de la radiación ultravioleta por una capa gruesa de estrato córneo. Por esta razón, es poco probable que la radiación UV desempeñe una función importante en la patogenia del melanoma acral lentiginoso.⁵

En nuestra población el diagnóstico de melanoma es difícil, sobre todo, al inicio de la neoplasia, ya que ésta suele confundirse con verrugas, hongos, hemangiomas, hematomas y queratosis seborreica, entre otros; por eso, su detección puede tomar largos periodos. Los melanomas en etapa temprana, en la que son potencialmente curables, tienen un aspecto *sui generis*. El examen clínico típico debe incluir una inspección completa de la superficie corporal y, de preferencia, una iluminación natural adecuada. Al examinar una lesión pigmentada hay cinco características (ABCDE) que deben evaluarse: asimetría, borde irregular, coloración, diámetro (mayor de 6 mm) y elevación (Figura 2). El prurito persistente o la sensación quemante de una lesión pigmentada requiere una evaluación cuidadosa. Por lo general, la ulceración, el sangrado y la supuración son signos de melanoma tardío. No debe dejarse de explorar la zona periungueal, donde las características de la nemotecnia no pueden aplicarse en su totalidad, y por eso, es necesario poner atención a las lesiones pigmentadas que sobrepasan la



Figura 2. ABCDE.

uña o la destruyen. Aunque por estas características se sospeche que el melanoma es maligno, ninguna de ellas, ni la combinación de ellas, puede fortalecer la sospecha de que el melanoma es maligno. Por lo anterior, deberá hacerse una biopsia de cualquier lesión pigmentada que se sospeche que es un melanoma. El mejor procedimiento es la biopsia por escisión, y siempre que ello sea posible, el melanoma se extirpará completamente en bloque, con un margen de piel no afectada en todo su alrededor. Es importante explorar las adenopatías mediante la técnica del ganglio centinela, si éste se halla en las extremidades, ya que el principal factor pronóstico en pacientes con melanoma es la existencia de metástasis ganglionares, situación que disminuye en 40% la supervivencia global.⁶

El tratamiento contra el melanoma localizado consiste en escisión quirúrgica, con márgenes proporcionales al microestadio de la lesión primaria.⁷ El melanoma que se ha diseminado a sitios distantes pocas veces es curable con tratamiento estándar, ya que desafortunadamente el melanoma también tiene características quimiorresistentes y radiorresistentes. Existen reportes de que las respuestas al tratamiento quimioterapéutico difícilmente favorecen a más de 20% de los pacientes;⁸ por eso, el tratamiento más efectivo es extirpar quirúrgicamente las lesiones en etapas tempranas; pero cuando la enfermedad se disemina, la mayoría de los pacientes fallece en un plazo corto de tiempo. La quimiorresistencia actualmente no se explica por completo con los mecanismos y moléculas descritos hasta la fecha.⁹ Nuestro laboratorio ha hecho una búsqueda de genes, que estén relacionados con esta quimiorresistencia, por medio de la técnica de expresión diferencial de genes. Esta técnica permite evidenciar la expresión variable de genes en piel sana y con melanoma.¹⁰ A muestras de melanoma acral de pacientes mexicanos, obtenidas de la Unidad de Oncología del Hospital General de México, se les extrae el ARN, y por medio de la enzima transcriptasa inversa se obtiene el ADN complementario de una sola cadena. Este último es el molde que se utiliza para amplificar el ADN mediante una reacción en cadena de la polimerasa. El resultado de la amplificación se observa, por medio de una electroforesis, en geles ultradelgados de alta resolución teñidos con plata. Las bandas que aparecen, que disminuyen o que aumentan su expresión en los tumores –y no en los control– se consideran para estudio, ya que es una indicación de que en el tumor y en el tejido sano estos genes se expresan de manera diferente. Las bandas encontradas se seleccionan y reamplifican con oligonucleótidos decaméricos, utilizados en la reacción en cadena de la polimerasa original. Estas bandas se clonan y posteriormente se hace la secuenciación de las mismas. El resultado de la secuenciación se compara con el banco de genes humanos reportados en el GenBank. En nuestro laboratorio con la técnica anterior encontramos un gen altamente expresado en el tejido del melanoma acral¹¹ y homologado al 100% con el gen ABCB5,¹² el cual pertenece a la familia de los MDR (*multidrug resis-*

tance); también se ha reportado que dicho gen regula la fusión, el crecimiento y la diferenciación de células progenitoras. La identificación de este gen ha generado el desarrollo de nuevos tratamientos que modulan la función del melanoma. Recientemente se demostró *in vitro* que con los anticuerpos monoclonales bloqueadores de la proteína codificada por el gen ABCB5 puede revertirse el fenotipo de quimiorresistencia de la línea celular G3361 (de melanoma), con lo cual las células se hacen susceptibles a la doxorubicina.¹³

También pertenece a la familia MDR el gen MDR1 o ABCB1, cuyo producto –la glucoproteína P– expulsa los quimioterapéuticos porque actúa como una bomba transmembranal. Encontramos que la expresión de este gen por medio de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real es entre 26 y 1320% mayor en comparación con tejido sano. Buscamos la expresión del gen ERCC1 como parte de nuestro interés en conocer los mecanismos por medio de los cuales este cáncer muestra quimiorresistencia. El gen ERCC1 elimina el daño que el fármaco produce en el ADN, de tal forma que evita así su citotoxicidad. En todas nuestras muestras encontramos una expresión casi 50% más baja en melanoma que en tejido sano. Esta expresión disminuida del gen ERCC1 en el melanoma de pacientes mexicanos podría ser un factor de riesgo para padecer melanoma. Los avances en esta área de investigación podrán impulsar tratamientos contra el melanoma, ya que –como se mencionó anteriormente– la cura actual se realiza únicamente con intervención quirúrgica en estadios tempranos de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, 2001.
2. Martínez SH. El primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma. *Gac Mex Oncol* 2005;4(2):11-13.
3. Amado S. Melanoma maligno. Lecciones de dermatología. 14ª ed. México: Maso, 2001;p:666-678.
4. Arenas R. Melanoma maligno. Atlas de dermatología. Diagnóstico y tratamiento. 3ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2005;p:512-516.
5. Bastian B, Kashani-Sabet M, Hamm H, Godfrey T, et al. Gene amplifications characterize acral melanoma and permit the detection of occult tumor cells in the surrounding skin. *Cancer Res* 2000;60:1968-1973.
6. Padilla R, Alfeiran A, León E, Barra R y col. IV manejo de los relevos linfáticos y determinación del ganglio centinela en melanoma. *Gac Mex Oncol* 2005;4(2):20-23.
7. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, Balch C, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 1988;318(18):1159-1162.
8. Soengas MS, Lowe SW. Apoptosis and melanoma chemoresistance. *Oncogene* 2003;22:3138-3151.
9. Gottesman MM. Mechanisms of cancer drug resistance. *Ann Rev Med* 2002;53:615-627.
10. Liand P, Pardee AB. Differential display of eukaryotic messenger ANA by means of the polymerase chain reaction. *Science* 1992;257:967-971.
11. Vázquez-Moctezuma I, Meraz-Ríos MA, Villanueva-López CG, Magaña M, et al. ATP-binding cassette transporter ABCB5 gene is expressed with variability in malignant melanoma. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101:341-348.
12. Frank NY, Pendse SS, Lapchak PH, Margaryan A, et al. Regulation of progenitor cell fusion by ABCB5 P-glycoprotein, a novel human ATP-binding cassette transporter. *J Biol Chem* 2003;278:47156-47165.
13. Frank NY, Margaryan A, Huang Y, Schatton T, et al. ABCB5-mediated doxorubicin transport and chemoresistance in human malignant melanoma. *Cancer Res* 2005;65:4320-4333.