

Melanoma cutáneo. La importancia de la fotoprotección y del diagnóstico oportuno

José Francisco Gallegos-Hernández

El cáncer de piel es la neoplasia más frecuente en el ser humano, identificándose tres tipos principales: el carcinoma basocelular, el carcinoma epidermoide y el melanoma; este último es uno de los más letales de la economía y su frecuencia se ha incrementado exponencialmente en los últimos años, por lo que es considerado el tumor maligno con el aumento más rápido en número de casos diagnosticados en todo el mundo.¹

En Australia y la Unión Americana, la tasa de incremento calculada de este tumor fue de 3 % entre 1975 y 2000, por lo que se ha considerado un "cáncer epidémico" y un problema de salud; la zona de mayor incidencia de melanoma cutáneo en el mundo es Queensland, donde se diagnostican 56 nuevos casos al año por 100 mil habitantes; solo en Estados Unidos, durante el año 2007 se diagnosticaron 60 mil nuevos casos y hubo 8000 muertes relacionadas.¹⁻³

En México, el Registro Nacional de Cáncer informó 267 casos por año entre 1982 y 1988 (primer periodo), esta cifra se incrementó a 937 casos anuales entre 1993 y 1998 (segundo periodo), ocupando el lugar 19 de los tumores malignos, con tasa de incidencia de 1.01 por 100 mil habitantes; el riesgo calculado de padecer melanoma en nuestro país fue de 0.22 por 100 mil habitantes.⁴

La mortalidad por melanoma también se ha elevado; en el primer periodo, la tasa fue de 0.22 por 100 mil habitantes y aumentó a 0.33 por 100 mil habitantes en el segundo periodo, lo que representa 0.53 % de las muertes por todos los tumores malignos en la República Mexicana; esta elevación en la tasa de mortalidad se calcula en 94.1 %.^{4,5}

Con las cifras anteriores se deduce que si bien el melanoma cutáneo no puede ser considerado un problema de salud en México como en otros países, su frecuencia y tasa de mortalidad se han incrementado al igual que en el resto del mundo; a este ritmo, en un futuro próximo al menos 1000 nuevos pacientes por año presentarán la neoplasia y habrá 389 muertes anuales debido a melanoma cutáneo.³

Los estados con mayor frecuencia y tasa de mortalidad por melanoma cutáneo son (tasa mayor a 0.30 y en forma decreciente): Distrito Federal, Baja California Sur, Jalisco, Nuevo León y Colima. En tres estados se informan tasas de incremento de frecuencia por arriba de 250 %: Guerrero (300 %), Nuevo León (271 %) y Zacatecas (389 %).^{4,5}

Los factores de riesgo para melanoma cutáneo son múltiples; entre los más estudiados están historia de exposición solar tanto crónica como en periodos intermitentes pero intensos durante el cenit (10 a. m. a 5 p. m.); antecedente de quemaduras solares en la infancia, tipo de piel, el fenotipo (color de ojos y de cabello), reactividad de la piel a la exposición solar (piel que presenta fotodaño y en el otro extremo, piel que se broncea), historia familiar de melanoma, pecas elevadas palpables en espalda y tercio superior de brazos, nevos displásicos, inmunosupresión, factores dietéticos y consumo de alcohol.^{2,6}

La causa por la que el melanoma cutáneo ha aumentado puede deberse a una combinación de cambios en el estilo de vida (mayor insolación recreacional o en camas de bronceado), mayor número de actividades al aire libre, cambios en estilos de ropa, disminución de la capa de ozono y mayor longevidad del ser humano.¹

La dieta desempeña un papel importante en la génesis del melanoma;² los β -carotenos y vitaminas C, E, D y A se asocian a menor frecuencia de melanoma debido al efecto antioxidante y fotoprotector; el consumo de estas vitaminas disminuye el eritema dérmico inducido por la exposición solar. Las vitaminas D y A, cuyos receptores se han encontrado en líneas celulares de melanoma, previenen su proliferación e inducen apoptosis de las células del melanoma maligno.² Recientemente se ha descubierto que el consumo de té verde tiene efecto fotoprotector y en teoría podría disminuir el riesgo de padecer melanoma cutáneo, debido a que la epigallocatequina-3-galato (EGCG), el mayor componente del té verde, bloquea al ARN-m productor de óxido nítrico, el cual, a su vez, está relacionado con el fotodaño y la hiperpigmentación; además, la EGCG evita el daño al ADN causado por los rayos ultravioleta.^{6,7}

Departamento de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F.

Solicitud de sobretiros:

José Francisco Gallegos-Hernández,
Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología,
Departamento de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel,
Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores,
Del. Cuauhtémoc,
06725 México, D. F.
Tel. y fax: (55) 5246 9723.
E-mail: gal61@prodigy.net.mx; gal@govame.com

Recibido para publicación: 28-03-2008

Aceptado para publicación: 25-08-2008

El desarrollo de melanoma también es favorecido por el consumo inmoderado de alcohol y la ingesta de alimentos que contienen ácido linoleico;^{8,9} cuyo incremento en la epidermis propicia la síntesis de prostaglandinas, lo que se traduce en intensificación del eritema inducido por prostaglandinas posterior a la exposición solar (mayor fotodaño).^{2,10}

La asociación del fenotipo con la sobreexposición solar aguda a los rayos ultravioleta es el factor de riesgo más importante; un metaanálisis de 57 estudios epidemiológicos que evaluaban la exposición solar mostró que el riesgo de tener melanoma es 2.03 mayor en las personas que reciben este tipo de insolación comparadas con las que no.⁸

A pesar de esto, la tendencia mundial a la exposición a los rayos ultravioleta va a la alza. Recientemente los *Centers for Disease Control* han señalado que la prevalencia de exposición solar aguda en toda la población se incrementó de 31 % en 1999 a 33.7 % en 2004. Los hombres tuvieron mayor exposición que las mujeres; la población hispana en la Unión Americana no tuvo un comportamiento diferente pues la frecuencia de exposición solar aguda e intensa fue similar a la de la población blanca; el único grupo que mostró baja tasa de exposición fue el de personas de raza negra.⁸

Sin embargo, la raza es de escaso valor para identificar personas con alto riesgo de padecer melanoma, ya que si bien la neoplasia es más frecuente en pieles blancas y tipo 1 o 2 (que se ponen rojas con la exposición solar y no se broncean), la tasa de exposición solar en forma aguda e intensa se ha incrementado para todos los grupos étnicos y se ha demostrado que la exposición a los rayos ultravioleta se asocia a mayor riesgo de adquirir melanoma independientemente del grupo étnico; este efecto es observado incluso en las personas negras.^{8,9}

Las causas por las que la población se expone a los rayos ultravioleta sin protección adecuada se debe a desconocimiento en general de las medidas necesarias de protección, de las horas del día con mayor incidencia de rayos ultravioleta, del número de exposiciones necesarias para incrementar el riesgo de melanoma y la creencia de que la ropa normal evita la exposición.

El tipo de exposición solar es importante para el tipo de cáncer de piel adquirido; la exposición en la infancia-adolescencia y en forma intermitente se asocia a carcinoma basocelular y melanoma; mientras que la exposición solar crónica está relacionada con el carcinoma epidermoide o de células escamosas. El antecedente de quemaduras solares severas y dolorosas se relaciona con melanoma originado en cabeza y cuello y en extremidades superiores; los individuos con 10 o más quemaduras solares intensas tienen 6.86 veces más riesgo de padecer melanoma cutáneo; por otro lado, el número de pecas se relaciona más con melanoma originado en el tronco; 10 o más pecas palpables incrementa cuatro veces el riesgo de melanoma cutáneo.

Recientemente ha sido demostrado en un estudio epidemiológico de casos-controles, que los factores de riesgo independientes para melanoma cutáneo son las características constitu-

cionales (pacientes con piel tipo 1 o 2, con cabello claro, que presentan eritema con la exposición solar sin broncearse y con seis o más pecas palpables en brazos), exposición solar intensa en traje de baño y utilización de lámparas o camas de bronceado; estos hallazgos confirman la importancia de las características propias de la persona y los hábitos de insolación.⁵

Desafortunadamente y a pesar de las grandes campañas mundiales de protección solar, éstas han fallado para disminuir la frecuencia de melanoma, sobre todo en población adulta en la que existe décadas de fotodaño; y, lo más importante, estas campañas han sido incapaces de disminuir la mortalidad por melanoma cutáneo.

El pronóstico de los pacientes con melanoma tiene relación inversamente proporcional con la etapa y aproximadamente 80 % de las etapas son localmente avanzadas al momento del diagnóstico, por lo que a pesar de la evolución en los tratamientos oncológicos la mortalidad no ha cambiado en los últimos 50 años.³

El tratamiento oncológico del melanoma cutáneo ha evolucionado enormemente en los últimos 15 años; ahora sabemos que la magnitud de la resección depende del nivel de Breslow, podemos identificar el ganglio centinela y evitar linfadenectomías innecesarias, e incluir pacientes en protocolos para evitar la disección ganglionar aun con ganglio centinela metastásico, y seleccionar candidatos a tratamientos adyuvantes. A pesar de ello, la mortalidad depende estrechamente de los factores pronóstico tumorales (ulceración y niveles de Breslow y Clark) y el tratamiento *per se* no implica mejor control oncológico ni mayor tasa de curación; la radicalidad no implica mejoría.

Si bien es importante conocer los factores predisponentes para melanoma cutáneo y continuar con campañas de protección solar que podrían disminuir la frecuencia en generaciones futuras, todo parece indicar que la única forma de obtener mejoría en la supervivencia y disminución de la mortalidad es el diagnóstico oportuno, identificar lesiones incipientes, no ulceradas y con escasa penetración (nivel de Breslow bajo), factores determinantes de supervivencia.

La mejor forma de hacerlo es la evaluación clínica: “mirar y ver”. Debemos inspeccionar (mirar) en búsqueda de lesiones sospechosas e identificar (ver) los melanomas en etapa incipiente y curable.^{11,12}

Mirar

Los individuos con factores predisponentes (constitución física, reactividad dérmica solar alta e historia de insolación) deben ser considerados de alto riesgo y sometidos a evaluación dérmica con regularidad. Son dos los encargados de esta evaluación: el propio sujeto y el médico. La educación para la salud es fundamental; el mejor método es hacer del conocimiento de las personas los factores de riesgo y que deben estar al tanto de aparición de lesiones pigmentadas o de cualquier cambio en las ya exis-

tentes (signo más frecuente por el que un paciente detecta una lesión sospechosa).¹¹ Tanto en nevos preexistentes como de reciente aparición, deben evaluar el “ABCDE” (*asimetría, borde irregular, color o colores diferentes, diámetro mayor a 8 mm y elevación de la lesión*), y si bien es cierto que no todos los melanomas tienen cambios en estas características, dicha evaluación permite identificar lesiones candidatas a valoración por un experto.^{12,13} En nuestro medio es importante identificar lesiones subungueales, interdigitales y plantares, sitios en los que el melanoma cutáneo es muy frecuente.

Por su parte, el médico de primer contacto debe, sobre todo en personas con predisposición, examinar la piel en su integridad en búsqueda de lesiones pigmentadas con cambios que requieran ser evaluadas dermatoscópicamente.

Ver

Mirar la piel es crítico para reducir la mortalidad por melanoma cutáneo, pero reconocer (ver) potenciales melanomas es fundamental para el diagnóstico oportuno. Probablemente la dermatoscopia sea la mejor forma de examinar las lesiones pigmentadas que en el examen general se definieron como sospechosas; este método permite identificar nevos candidatos a escisión y si bien depende del operador, su sensibilidad es de 92 %.¹⁴

Las características dermatoscópicas que tienen mayor especificidad en el diagnóstico de nevo displásico y de melanoma son: tres o más colores, diámetro mayor a 8 mm, red irregular de pigmento melánico y “velo azul-blanco” (figuras 1 y 2). El hallazgo que ha mostrado mayor sensibilidad y disminución de hasta 50 % de la escisión de nevos en forma innecesaria es la

presencia de tres o más colores en la lesión, por lo general condicionados por el propio pigmento de la lesión y por el eritema dérmico que el melanoma cutáneo produce.¹²⁻¹⁴ Solo en léntigo o melanomas *in situ*, esta característica puede no estar presente; en estos pacientes el tipo de red de pigmento y los bordes evaluados dermatoscópicamente facilitan el diagnóstico.

La ulceración dermatoscópica suele ser un dato de melanoma mínimo T1b, de tal manera que no debemos esperarlo para decidir si escindimos una lesión.

La evaluación dermatoscópica es esencial en el examen dérmico, sobre todo en sujetos con riesgo y debe efectuarse antes de decidir escindir una lesión pigmentada.¹³⁻¹⁵

Entre la población debemos promover la protección solar, sobre todo en niños y adolescentes, hacer de su conocimiento los factores predisponentes para melanoma cutáneo e identificar grupos de riesgo; pero, sobre todo, estar conscientes que la única forma de reducir la mortalidad por melanoma cutáneo es la detección oportuna, “mirar y ver” la piel y las lesiones pigmentadas con el objeto de identificar etapas tempranas (nivel de Breslow < 1 mm sin ulceración) en las que el melanoma cutáneo es curable.

Los recientes avances en la biología molecular han permitido conocer más de la patología de las lesiones pigmentadas; se han descrito diversas vías relacionadas con la resistencia a la apoptosis y la supervivencia de las células neoplásicas névicas, estimuladas por rayos ultravioleta.

Actualmente, el foco de la investigación básica en melanoma está dirigido a la identificación de las alteraciones moleculares que contribuyen a la patogénesis de la enfermedad con el objeto de encontrar blancos terapéuticos; las dos áreas que más contribuyen a este conocimiento son el análisis de mutaciones genó-

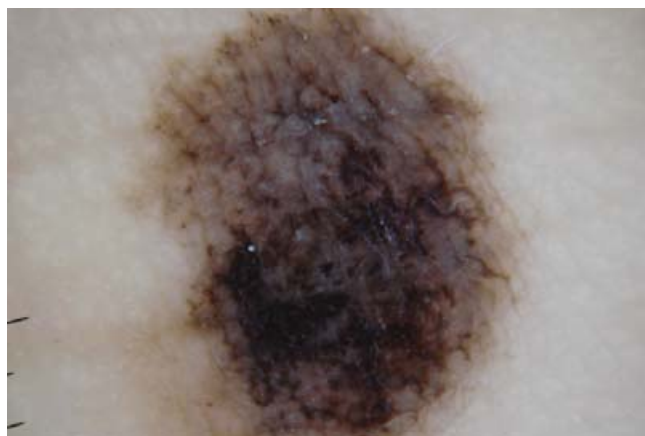


Figura 1. Lesión pigmentada en talón (la imagen macroscópica se muestra en la figura 2). Nótese área de regresión de pigmento, al menos tres diferentes colores, área de pigmento que pertenece a dermis y pequeña creva de ulceración. Correspondió a melanoma nodular ulcerado con nivel de Breslow de 3 mm, Dermlite pro HR™.



Figura 2. Imagen macroscópica de nevo de sospecha en la primera consulta. La elevación, márgenes y cambios de color hacen que deba considerarse probable melanoma de grosor intermedio.

micas específicas y el análisis fenotípico y genético de los individuos enfermos.¹⁵

Sin embargo, la resistencia terapéutica del melanoma continúa siendo el principal límite que explica el mal pronóstico en esta neoplasia; por ello, la identificación de individuos en riesgo así como de la enfermedad en etapa incipiente es fundamental para obtener mejores tasas de curación. No existe hasta el momento una terapia adyuvante útil en el melanoma cutáneo; probablemente los mejores resultados se han obtenido con la administración de interferón- α (IFN α), pero no existe consenso mundial para su utilización en pacientes con melanoma de alto riesgo. Dos de tres estudios aleatorizados han demostrado incremento del intervalo libre de enfermedad con altas dosis de IFN α a pesar de la alta toxicidad que ello implica; el tercero no mostró mejoría en la supervivencia ni en el intervalo libre de enfermedad, actualmente se analiza la dosis óptima, el tiempo ideal durante el cual debe de administrarse y el mejor tipo de IFN (pegilado *versus* convencional); la recomendación es la adyuvancia con IFN α solo en protocolos de investigación y no en forma rutinaria.¹⁶

La quimioterapia adyuvante, los extractos de células neoplásicas, la hormonoterapia, la inmunoterapia con otras citocinas, incluyendo la interleucina-2, la vacunación tumoral y la inmunquimioterapia, son terapias alternativas experimentales y no se recomienda su uso fuera de ensayos clínicos controlados.

A largo plazo, la modificación de los hábitos de vida y de insolación podría implicar disminución del número de pacientes con esta neoplasia. La única forma de disminuir el número de casos al año a la vez de identificar pacientes con etapas iniciales es la educación para la salud de la población.

Se debe hacer del conocimiento de la población y los médicos de primer contacto (familiares), los cuidados de la piel; los pacientes con antecedentes de melanoma previo o con historia familiar de melanoma, así como los individuos pertenecientes a familias con fenotipo 1 (alto riesgo), deben recibir instrucciones para evitar las quemaduras solares, evitar la exposición sin protección a la luz solar o a los rayos ultravioleta artificiales, principalmente los niños pequeños, así como tener la precaución de autovigilar la piel en busca de nuevas lesiones pigmentadas o cambio de las existentes. Es importante indicar que las personas que ya presentaron un melanoma tienen 8 % de posibilidades de un segundo melanoma en cualquier sitio de la piel en los primeros dos años del diagnóstico inicial, y que 35 % de los pacientes con melanoma exhibirá cualquier otro tipo de cáncer cutáneo en los siguientes cinco años.¹⁶

Por ello, la fotoprotección es también de gran importancia en los individuos con alto riesgo, historia de melanoma familiar, historia personal de melanoma, queratosis actínica, nevos displásicos, antecedentes personales de cáncer de piel no melanoma (carcinoma basocelular o epidermoide) o simplemente fotodaño.¹⁷

Es también importante informar que la ropa convencional no protege de la acción de los rayos ultravioleta, por lo que los individuos con riesgo que requieren estar expuestos a la luz solar en las horas de alta insolación deben utilizar ropa con protección ultravioleta.

En la medida que hagamos fotoprotección, evaluación periódica de la piel y sigamos la conducta recomendada en lesiones pigmentadas de sospecha, obtendremos disminución en el número de casos de melanoma cutáneo e identificación en etapas incipientes.

Referencias

1. Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and non-melanoma skin cancer. The role of sunlight. *Adv Exp Med Biol* 2008;624:89-103.
2. Millen AE, Tucker MA, Hartge P, Halpern A, Elder DE, DuPont G, et al. Diet and melanoma in a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2004;13:1042-1051.
3. Wartman D, Weinstock M. Are we overemphasizing sun avoidance in protection from melanoma? *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2008;17:1-2.
4. Parada RJ, Pineda CB, León DG. Melanoma maligno cutáneo. Perfil epidemiológico en México. *Gac Med Oncol* 2003;Abr-Jun:17-22.
5. Martínez SH. El primer consenso nacional de expertos en melanoma. *Gac Med Oncol* 2005;4,supl.2:11-13.
6. Han, Colditz GA, Hunter DJ. Risk factors for skin cancers: a nested case-control study within the Nurses' Health Study. *Int J Epidemiol* 2006;35:1514-1521.
7. Cheng TO. Can green tea protect against not only sunburn but also melanoma? *Chin Med J* 2006;119:1056.
8. Williams RR. Breast and thyroid cancer and malignant melanoma promoted by alcohol-induced pituitary secretion of prolactin, TSH and MSH. *Lancet* 1976;1:996-999.
9. Saraiya M, Balluz L, Wen XJ, Joseph DA. Sunburn prevalence among adults —United States, 1999, 2003, and 2004. *MMWR* 2007;56(21):524-528.
10. Pennello G, Davesa S, Gail M. Association of surface ultraviolet B radiation levels with melanoma and nonmelanoma skin cancer in United States blacks. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2000;9:291-297.
11. Cho E, Rosner BA, Colditz GA. Risk factors for melanoma by body sites for whites. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005;14:1241-1244.
12. Weinstock MA. Cutaneous melanoma: public health approach to early detection. *Dermatol Ther* 2006;19:26-31.
13. National Cancer Institute. Melanoma. Disponible en <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/melanoma>
14. MacKie RM, Fleming C, McMahon AD, Jarret P. The use of the dermatoscope to identify early melanoma using the three-colour test. *Br J Dermatol* 2002;146:481-484.
15. Snowflake SJ, Torres GS. Determinación de nivel de certeza en el diagnóstico dermatoscópico entre residentes, dermatólogos y dermatooncólogos de instituciones formadoras de especialistas en dermatología de la Ciudad de México. *Dermatol Rev Mex* 2005;49:197-202.
16. Gramiccia T, Saraceno R, Stefani D, Chimenti S. Recent patents on melanoma with focus on genetic strategies. *Recent Patents Anti-Infect Drug Disc* 2008;3(2):136-144.
17. Dummer R, Hauschild A, Jost L. ESMO Guidelines Working Group Cutaneous Malignant Melanoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19 Suppl 2:ii86-ii88.