

Confrontando al melanoma en el siglo XXI

Confronting melanoma in the 21st century

Rosa M.^a Gutiérrez Vidrio, Norma Cortés Lozano

Centro Dermatológico del Valle. México. Distrito Federal. México.

Correspondencia:

Norma Cortés Lozano

Centro Dermatológico del Valle

Manzanas #44, 5.º piso, Col. del Valle CP 03100

Deleg. Benito Juárez, México, Distrito Federal

e-mail: normacortes_2000@yahoo.com

Resumen

El melanoma maligno es un tumor derivado de la proliferación de melanocitos atípicos, caracterizado por su gran capacidad de dar metástasis. Su frecuencia ha aumentado hasta en el 400% en las últimas décadas y hoy, como hace 20 años, el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno son las únicas estrategias para mejorar el pronóstico de los pacientes con melanoma. Se presenta una revisión de la literatura, los factores de riesgo asociados, sus criterios diagnósticos, pronóstico y tratamiento.

(Gutiérrez Vidrio RM^a, Cortés Lozano N. Confrontando al melanoma en el siglo XXI. Med Cutan Iber Lat Am 2007;35(1):3-13)

Palabras clave: melanoma, epidemiología, diagnóstico, tratamiento.

Summary

Malignant melanoma is a neoplasm derived from the proliferation of atypical melanocytes and characterized by their ability to metastasize. The frequency of malignant skin melanomas has risen in up to 400% in the last three decades and today, as 20 years ago, early diagnosis and treatment are the only strategies to improve prognosis of patients with melanoma. We present a review of literature, its associated risk factors, diagnosis criteria, prognosis and treatment.

Key words: melanoma, epidemiology, diagnosis, treatment.

El melanoma es un tumor derivado de la proliferación de melanocitos atípicos con o sin la capacidad de producir pigmento, caracterizado por su gran capacidad de dar metástasis. Se presenta principalmente en la piel pero se pueden presentar en otros órganos[1].

Epidemiología

Por lo general, es una enfermedad del adulto que afecta grupos en edad productiva; en los niños se presenta en el contexto de un nevo melanocítico congénito gigante, en el síndrome de nevos displásicos o el xeroderma pigmentoso. En los varones se presenta con mayor frecuencia en tronco y en las mujeres en extremidades inferiores[1]. A pesar de la menor incidencia de melanoma en hombres, éstos presen-

tan mayor mortalidad en comparación con las mujeres debido a que presentan melanomas en localizaciones de peor pronóstico y en etapas más avanzadas, menor conocimiento de las medidas preventivas y menor respuesta a las estrategias públicas de educación para la salud[2-8].

En las tres últimas décadas el melanoma ha aumentado su frecuencia hasta en un 400% en varios lugares del mundo, con una tendencia a la estabilización durante los últimos años[9]. De acuerdo a las estadísticas de *The National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) en los Estados Unidos de Norteamérica se han documentado aumentos del 619% en la incidencia anual de melanoma desde 1950 hasta el 2000[10]. En América Latina, sin embargo, no existen estadísticas fidedignas sobre la incidencia de Melanoma; las estimaciones de la

International Agency for Research on Cancer arrojan una incidencia de melanoma en América Latina variable que va de 0/100.000 habitantes en Belice, 2/100.000 habitantes en México, hasta 7,6/100.000 habitantes en Uruguay[11]. En México, según las estadísticas del Instituto Nacional de Cancerología, la incidencia de melanoma maligno ha aumentado hasta en un 500% en los últimos años[12]; y de acuerdo a un estudio retrospectivo basado en los datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas la incidencia global de melanoma calculada fue de 1,01/100,000 habitantes[13]. Las causas de este aumento en la incidencia se cree que pueden deberse a: 1) el aumento en la exposición solar intermitente (aumento de las actividades recreativas al aire libre, a mayor altitud o en regiones subtropicales) lo que se pone en evidencia por el aumento de la incidencia de melanoma en zonas usualmente fotoprotegidas como el tronco y las extremidades, mientras que no existe aumento de este tumor en regiones usualmente expuestas[3, 4]; 2) aumento en la radiación ultravioleta que alcanza la superficie terrestre, y 3) aumento en el diagnóstico o cambios en los criterios diagnósticos, con un mayor índice de sospecha tanto en la población general como en los trabajadores de la salud, resultando en mayores índices de detección de melanoma o en la detección de melanomas en etapas más tempranas[4, 14-16].

Con respecto a la mortalidad, el aumento ha sido moderado, se ha estabilizado e incluso ha llegado a disminuir en algunos países durante la última década, probablemente debido a la implementación de campañas preventivas efectivas, a un aumento en la detección temprana del tumor y la resección de lesiones pigmentadas sospechosas, ya que no se han dado cambios importantes en el tratamiento de este tumor, excepto por la reducción en los márgenes de extirpación[3, 16-19].

Factores de riesgo

Los factores de riesgo identificados para melanoma son:

- *Piel clara* (Fototipos I y II de Fitzpatrick). Los caucásicos tienen un aumento de 10 veces la incidencia de melanoma comparado con los de raza negra, y de 7 veces comparados con los de raza indígena y criolla de América latina[1]. El cabello rojizo, los ojos claros, las efélides y otros marcadores de daño solar aumentan el riesgo 3 veces[16].
- Presencia de *más de 50 nevos melanocíticos y/o nevos displásicos*.
- *Historia familiar o personal de melanoma*. Cerca del 10% (6 a 12%) de los melanomas se desarrollan en un contexto de historia familiar del tumor.

El 50% de los melanomas se originan de novo, sin embargo, las lesiones que se pueden considerar precursoras de melanoma son las siguientes:

- *Nevos melanocíticos congénitos gigantes*. Se presentan en un 0,00005% de los neonatos[20], miden más de 10 cm, pueden malignizarse en 3,8% a 8,5% de los casos, sobre todo durante la primera década de la vida[21-23]. Aún cuando se ha estimado un riesgo de malignización durante la vida del 5 al 40%[24].
- *Nevos displásicos*. El síndrome de nevos displásicos se caracteriza por: melanoma en uno o más familiares de primer grado, presencia de gran número de nevos melanocíticos (usualmente 50-100), principalmente en zonas no fotoexpuestas, algunos de los cuales pueden ser atípicos (más de 5 mm de diámetro, con pigmento y bordes irregulares, planos o con elevación central en “huevo estrellado”) con características histológicas distintivas (alteraciones estructurales y diferentes grados de atipia celular). También se pueden encontrar en forma aislada. La prevalencia de nevos displásicos es de un 5% en la población general y el riesgo relativo de desarrollar melanoma en estos pacientes es de 7,6 hasta 14,3 [25-28].
- *Nevos melanocíticos adquiridos*. Aparecen generalmente entre los 6 y 12 meses de edad, aumentan en tamaño y número durante la infancia y hasta la cuarta década de la vida. El riesgo relativo de desarrollar melanoma en los pacientes con más de 50 nevos es de 3,2 a 14,9 aún en ausencia de otros factores de riesgo. También se encontró que la presencia de nevos en sitios inusuales como nalgas, dorso de pies y región frontal son factores de riesgo para el desarrollo de melanoma[28].

El análisis genético de las familias con síndrome de nevos displásicos ha llevado a la identificación de genes relacionados con la aparición del melanoma. El gen supresor de tumores CDKN2A (inhibidor de la kinasa ciclino-dependiente 2A) ha sido reconocido por algunos autores[29, 30] como el gen de susceptibilidad a melanoma más importante en el síndrome de melanoma familiar. Las mutaciones en este gen permiten que las células superen el paso de revisión en G1/S dando como resultado proliferación y crecimiento anárquico de las mismas. Las mutaciones en CDKN2A se encuentran en 20 a 40% de las familias con susceptibilidad al melanoma. Se han reportado edades de presentación menores y mayor número de melanomas en los pacientes con mutaciones en el gen CDKN2A[31]. Se han descrito mutaciones en el gen INK4A en el 8% de los



Figura 1. A) melanoma lentigo maligno en mejilla derecha, B) melanoma lentigo maligno en dorso nasal.

pacientes con melanomas primarios múltiples[32]. Algunas familias también presentan mutaciones en la proteína cinasa 4 (CDK4), que es el compañero de unión de p16 (CDKN2A)[33].

Otros genes implicados en casos esporádicos de melanoma incluyen mutaciones en NRAS, BRAF y PTEN/MMAC1; las cuales se han encontrado en 85% de las líneas celulares y en 69% de las metástasis no cultivadas; además se sugiere una posible cooperación entre la activación de BRAF y la pérdida de PTEN en el desarrollo de melanoma[34]. Por otra parte, las variaciones en el receptor de melanocortina 1 (MC1R) se han asociado con melanoma y cáncer de piel no melanoma en europeos[35]. El gen de



Figura 2. A) melanoma de extensión superficial en tórax posterior de lado izquierdo, B) melanoma de extensión superficial en antebrazo derecho.



Figura 3. A) melanoma nodular en planta de pie izquierdo, B) melanoma nodular ulcerado en pierna.

melastatina, específico de melanocitos, esta inversamente relacionado con el desarrollo de metástasis en pacientes con melanomas primarios localizados[36].

Clínica

Se han descrito las siguientes variedades clínicas de melanoma:

- **Melanoma lentigo maligno.** Representan aproximadamente el 5% de los melanomas. Están claramente relacionados con la exposición solar de tipo constante. Afecta habitualmente a personas mayores (una a dos décadas mayores que en el melanoma de extensión superficial). Su evolución es larga antes de presentar crecimiento vertical y metástasis, sin embargo, su riesgo de producir metástasis es igual al de otros tipos de melanoma cuando se ajusta de acuerdo al Breslow[1] (Figura 1).

- **Melanoma de extensión superficial.** En la literatura mundial representa el 70% de los melanomas; en México, representa tan solo del 7 al 20% de estos tumores[36-38]. Presenta crecimiento horizontal por un tiempo variable antes de volverse invasivo[1] (Figura 2).

- **Melanoma nodular.** En México, representan la variedad más frecuente del melanoma con un 32% a un 49%. Presentan crecimiento vertical desde un inicio y son rápidamente invasivos[1] (Figura 3).

- **Melanoma acral lentiginoso.** En México representan del 24% al 31% de los melanomas, en la Literatura mundial representan el 8% de estos tumores. Son melanomas más comunes en personas de piel oscura, en los que predomina el componente de extensión radial y se presentan en pal-



Figura 4. A) melanoma acral lentiginoso en quinto dedo de mano derecha, B) melanoma acral lentiginoso en primer dedo de mano derecha.

mas, plantas, lecho ungueal, mucosas y pene[1]. Cuando se presenta en mucosas es de mal pronóstico ya que tiene rápido acceso a la circulación linfática (Figura 4).

- **Melanoma amelanico.** Ocurre con baja frecuencia, sin embargo el diagnóstico es más difícil por la ausencia de pigmento y se presenta con mayor frecuencia en extremidad (Figura 5).

- **Melanoma congénito.** Es muy raro, desde 1925 solo se han reportado 23 casos de melanoma congénito e infantil (aquel que se desarrolla durante el primer año de vida) en la literatura en lengua inglesa. Se presenta en productos de madres con melanoma y representa transmisión placentaria del tumor[39, 40].

- **Melanoma desmoplástico.** Descrito en 1971 por Conley, es un melanoma caracterizado por la presencia de células fusiformes. Posteriormente, se reportó un subgrupo de los mismos que presentaba neurotropismo, y se denominó “melanoma desmoplástico neurotrópico”; también, se pueden encontrar melanomas con neurotropismo sin desmoplasia importante, siendo esta variante poco común[41]. Se presenta como una placa de bordes mal definidos o como un nódulo sin pigmento, principalmente en cabeza y cuello y característicamente surge en el contexto de un lentigo maligno asociado. Está compuesto por melanocitos malignos fusiformes que semejan fibroblastos asociados a una reacción fibrosa. Con frecuencia se observa neurotropismo, infiltrado linfocitario y depósitos de mucina en dermis. El diagnóstico clínico, histológico y el manejo son difíciles y la tasa de recurrencia es alta[42].

- **Melanoma de mucosas.** Representan menos del 4% de los melanomas; son amelanicos en hasta un 35% de los

casos, lo que hace más difícil el diagnóstico. Se presentan con mayor frecuencia cerca de las uniones mucocutáneas, aun cuando se han encontrado melanocitos en la mucosa de otros sitios tales como el esófago, el intestino delgado, vías urinarias y cavidad oral, en donde también pueden sufrir transformación maligna. Se presentan con mayor frecuencia en cabeza y cuello. Su comportamiento es agresivo, y se ha reportado que más del 85% de los melanomas de mucosas son invasivos al momento del diagnóstico[43].

Diagnóstico

El diagnóstico de melanoma se sospecha por clínica, ayudado por la dermatoscopia y otros métodos no invasivos de diagnóstico pero solo se confirma con la histopatología. La *regla del ABCD* describe la mayor parte de las características clínicas de los melanomas, e incluye lesiones pigmentadas con *Asimetría*, *Bordes irregulares*, cambios de *Color*, *Diámetro* mayor de 6 mm[1, 43] y, algunos autores incluyen la *E* de *Evolución* o *Elevación*; sin embargo, no resulta fiable en el caso del melanoma en etapas iniciales, el melanoma nodular, el melanoma amelanico y el melanoma subungueal, entre otros. El prurito, la ulceración y el sangrado en una lesión pigmentada son signos de alerta. Además, se debe recordar que los melanomas tempranos pueden medir menos de 6 mm, ser simétricos y de bordes regulares[1]. Se sabe que la acertividad diagnóstica del melanoma con el examen clínico es de aproximadamente 60%[45, 46].

El *diagnóstico diferencial* se debe plantear principalmente con nevos melanocíticos atípicos, y con otras lesiones como son: nevos traumatizados o irritados, lentigo actínico, nevo azul, queratosis seborrética, carcinoma



Figura 5. A) melanoma amelanico en planta de pie derecho, B) melanoma amelanico en región periorbitaria derecha.

basocelular pigmentado, angioqueratoma, hematoma, lago venoso, hemangioma, dermatofibroma y queratosis actínica pigmentada[1].

La introducción de la *dermatoscopia*, como un método no invasivo para la evaluación de las estructuras de la epidermis y dermis papilar ha aumentado la capacidad de diagnosticar correctamente lesiones pigmentadas en un 10 a un 20% y es útil, particularmente en la diferenciación del melanoma de las lesiones pigmentadas no melanocíticas[16, 45, 46]. La sensibilidad de la dermatoscopia se ha reportado desde un 60 hasta un 95% dependiendo, entre otras cosas, del grado de experiencia del observador, de la dificultad diagnóstica de la lesión y de los criterios dermatoscópicos utilizados[45, 48-54]. En el meta-análisis realizado por Bafounta y cols.[52], se encontró una sensibilidad para el diagnóstico dermatoscópico de melanoma de 75 al 96% y una especificidad de 79 a 98%, y un poder de discriminación mucho mayor que el examen clínico (OR 76, IC 95% 25-223, $p = 0,008$). De entre los patrones dermatoscópicos, la presencia de una red de pigmento irregular es la que tiene la mayor sensibilidad para el diagnóstico de melanoma (23,8%), la presencia de puntos negros en la periferia tiene una sensibilidad de 11,1% y la presencia de pseudópodos una sensibilidad de tan solo 7,9%[48].

La dermatoscopia digital permite, además, el seguimiento de las lesiones de difícil diagnóstico llevando a la extirpación temprana de melanomas basados en su evolución dinámica a través del tiempo; de acuerdo con un estudio realizado por Kittler y cols.[56], el crecimiento de la lesión sospechosa, aunado a la presencia de estructuras dermatoscópicas asociadas a melanoma permite la identificación temprana de estos tumores utilizando la dermatoscopia digital. La fotografía cutánea total, las imágenes secuenciales, los sistemas de análisis de imagen por computadora y la microscopia láser confocal representan nuevas tecnologías para el diagnóstico *in vivo* del melanoma[45, 57-59]. Sin embargo, el juicio clínico y la experiencia siempre serán importantes para la decisión de cuáles lesiones requieren mayor investigación y seguimiento.

Biopsia

La biopsia excisional con un margen de 1 a 2 mm, orientada por el examen clínico y dermatoscópico y en algunos casos con ayuda de luz de Wood para una mejor delimitación, es la más recomendada en la extirpación de las lesiones pigmentadas para su estudio histopatológico. Antes de realizar la biopsia el clínico debe examinar los ganglios regionales, ya que en caso de tratarse de un melanoma, la

inflamación reactiva de los ganglios puede resultar en falsos positivos. La biopsia debe orientarse en el sentido del drenaje linfático y, en lo posible, siguiendo las líneas de tensión de la piel. Debe preferirse el cierre directo y evitar colgajos para poder identificar recurrencias o lecho tumoral en las siguientes intervenciones. La biopsia incisional se puede llevar a cabo en las lesiones grandes sospechosas y en zonas cosméticamente problemáticas. En estos casos la muestra se debe tomar de la zona más pigmentada o de la región más elevada. En la actualidad se ha demostrado que la biopsia incisional no aumenta el riesgo de extensión local o recurrencia del melanoma, pero sí de errores diagnósticos en caso de no ser tomada del sitio adecuado, por lo que debe reservarse para los casos antes mencionados[60].

Exploración de ganglios linfáticos

La exploración de los ganglios linfáticos debe ser sistemática para detectar posibles metástasis macroscópicas. En el caso de que se palpen adenopatías, o en los pacientes de difícil exploración, se recomienda el uso de ecografía y en caso de que ésta resulte compatible con melanoma, se recomienda la punción citológica.

El estado de los ganglios linfáticos en el estudio patológico es el factor pronóstico más importante en los pacientes con melanoma[61]. El ultrasonido de los ganglios linfáticos puede aumentar la sensibilidad (de un 85,4% hasta 99,1%) en el diagnóstico de metástasis ganglionares[62].

Actualmente, la biopsia del ganglio centinela (primer ganglio o grupos de ganglios que reciben el drenaje aferente de un tumor primario) se considera apropiada para los pacientes sin ganglios palpables y para aquellos con tumores de grosor igual o superior a 1 mm, ulcerados, con nivel de Clark IV-V, datos de regresión, biopsia por rasurado e incongruencia clínica con el Breslow reportado[63, 64]. Los marcadores inmunohistoquímicos para melanoma S100 (altamente sensible pero poco específica) y HMB-45 (más específico pero se encuentra negativo en los melanomas de células fusiformes) aunado a otros marcadores tales como antígenos de diferenciación melanocítica (MelanA/MAET1, MITF y tirosinasa) y marcadores de proliferación celular (Ki-67) se han utilizado para el diagnóstico de melanoma metastático y aumentan la sensibilidad y especificidad del estudio histopatológico de los ganglios regionales hasta en un 44%[16, 61]. Los pacientes con ganglio centinela positivo deben someterse a linfadenectomía regional completa ya que aproximadamente 16% de ellos presentarán ganglios linfáticos positivos adicionales en dicha zona[65].

Tabla 1. Clasificación TNM del melanoma de acuerdo al American Joint Committee on Cancer. 2002.

T	Profundidad	Ulceración
T1	= 1,0 mm	a: sin ulceración y nivel II/III b: con ulceración o nivel IV/V
T2	1,01-2,0 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
T3	2,01-4,0 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
T4	> 4 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
N	N.º de ganglios	Masa tumoral ganglionar
N1	1	a: micrometástasis b: macrometástasis
N2	2-3	a: micrometástasis b: macrometástasis c: metástasis en tránsito o satelitosis sin ganglios positivos
N3	4 o más metástasis en tránsito o satelitosis con metástasis ganglionares	a: micrometástasis b: macrometástasis
M	Sitio	LDH sérica
M1a	Piel, subcutis o ganglionar a distancia	Normal
M1b	Pulmonar	Normal
M1c	Cualquier otra metástasis visceral	Normal
	Cualquier metástasis a distancia	Elevada

Metástasis

Las metástasis del melanoma maligno se clasifican convencionalmente en satélites, en tránsito, ganglionares y a distancia. Las satelitosis son agregados de células tumorales localizados entre 2 y 5 cm del primario, mientras que las metástasis en tránsito se definen como aquellas que se encuentran a 5 o más centímetros del primario, entre éste y los ganglios linfáticos regionales[66]. Los ganglios linfáticos regionales son el primer sitio de metástasis en 60 a 70% de los pacientes con melanoma clínicamente localizado. Las recurrencias locales se consideran la persistencia de células del tumor primario como resultado de extirpación incompleta que ocurren en el mismo sitio del primario, sobre o a un lado de la cicatriz semanas después de la cirugía.

Los niveles séricos de proteína S100 y lactato deshidrogenasa son marcadores de carga tumoral en pacientes con enfermedad avanzada[16].

Estadaje y pronóstico

En 2002, el American Joint Committee on Cancer desarrolló un sistema TNM de estadaje del melanoma. De acuerdo

a éste, la profundidad en milímetros y la ulceración son los principales determinantes pronósticos en los melanomas localizados (estadios I y II), el número de metástasis ganglionares, la carga tumoral y la ulceración son los predictores más potentes de la supervivencia de los pacientes en estadio III y el sitio anatómico de las metástasis a distancia son el factor pronóstico más significativo en los pacientes en estadio IV[7, 67] (Tablas 1 y 2).

En pacientes con melanomas precoces de grosor inferior a 1,01 mm, la supervivencia a los 10 años es del 93%[68, 69]. La supervivencia a 5 años de los pacientes con metástasis ganglionares clínicamente aparentes es de 20% aproximadamente, mientras que en los pacientes con ganglios clínicamente negativos, patológicamente positivos es de 50%[61, 70].

Tratamiento

La extirpación quirúrgica completa con margen es el tratamiento de elección para el melanoma localizado. Durante la última década ha existido una tendencia a disminuir el margen para la escisión del melanoma primario, basándose en

Tabla 2. Estadíaje del melanoma de acuerdo al American Joint Committee on Cancer. 2002.

Estadio	Estadíaje clínico			Estadíaje patológico		
	T	N	M	T	N	M
0	Tis	NO	MO	Tis	NO	MO
IA	T1a	NO	MO	T1a	NO	MO
IB	T1b	NO	MO	T1b	NO	MO
	T2a	NO	MO	T2a	NO	MO
IIA	T2b	NO	MO	T2b	NO	MO
	T3a	NO	MO	T3a	NO	MO
IIB	T3b	NO	MO	T3b	NO	MO
	T4a	NO	MO	T4a	NO	MO
IIC	T4b	NO	MO	T4b	NO	MO
III	Cualquier T	N1	MO			
		N2	MO			
		N3	MO			
IIIA				T1-4 ^a	N1a	MO
				T1-4 ^a	N2a	MO
IIIB				T1-4b	N1a	MO
				T1-4b	N2a	MO
				T1-4 ^a	N1b	MO
				T1-4 ^a	N2b	MO
				T1-4a/b	N2c	MO
IIIC				1-4b	N1b	MO
				T1-4b	N2b	MO
				Cualquier T	N3	MO
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier T	Cualquier N	M1

estudios controlados que no muestran diferencias en el pronóstico de los pacientes con melanomas extirpados con márgenes de 4 o más centímetros con respecto a los que fueron extirpados con margen de 2 cm[7, 67] (Tabla 3).

Las modalidades de tratamiento para las metástasis locorregionales a piel del melanoma maligno incluyen: excisión quirúrgica, radioterapia, perfusión aislada de la extremidad, hipertermia local, crioterapia, electrocirugía y curetaje, láser, terapia fotodinámica, quimioterapia local, inmunoterapia local con imiquimod, quimioterapia sistémica, inmunoterapia sistémica, terapia genética, entre otras[67] (Fig. 6).

Prevención

Los fotoprotectores han demostrado cierta utilidad para la prevención del melanoma léntigo maligno, pero no para el resto de los melanomas[71]. La autoexploración de la piel permite que el paciente reconozca cambios tempranos en sus nevos y acuda al dermatólogo para su evaluación.

Para hacer un diagnóstico precoz, el médico debe tener un alto grado de sospecha y un conocimiento consistente de

las características clínicas de los melanomas tempranos, su diagnóstico diferencial con otras lesiones pigmentadas, las características de las lesiones precursoras y los factores que aumenten el riesgo de melanoma[71]. Se debe realizar una

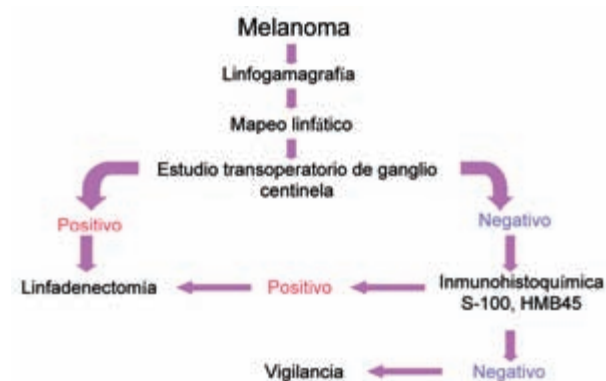


Figura 6. Protocolo de tratamiento quirúrgico del melanoma maligno con metástasis regionales.

Tabla 3. Márgenes recomendados para el tratamiento del melanoma

Profundidad según el nivel de Breslow
<ul style="list-style-type: none">• Lesiones <i>in situ</i>: margen de 5 mm• Breslow < 2 mm: margen de 1 cm• Breslow > 2 mm: margen de al menos 2 cm• Lesiones < 4 mm: margen de 2 cm

exploración física exhaustiva siempre combinada con dermatoscopia.

Conclusiones

Las lesiones pigmentadas de deben de abordar tomando en cuenta una historia clínica detallada con los factores de riesgo para melanoma. Sospechar siempre de melanoma en las lesiones pigmentadas que no tengan criterios claros de benignidad. No se deben electrofulgurar ni tratar con criocirugía las lesiones pigmentadas. Las lesiones pigmentadas siempre deben extirparse con margen. Los nevos deben extirparse solo cuando presenten cambios atípicos. En los pacientes con síndrome de nevos displásicos, éstos nevos no deben extirparse de forma profiláctica, puesto que solo se consideran marcadores de riesgo; en estos pacientes, el estudio dermatoscópico y el seguimiento con mapas corporales totales permiten detectar lesiones inestables y melanomas en etapas muy iniciales.

Hasta ahora, desafortunadamente, como hace 20 años[72], el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno son las únicas estrategias para aumentar la sobrevida de los pacientes con melanoma.

Es labor del dermatólogo y de los servicios de salud gubernamentales el implementar estrategias de prevención y detección temprana para disminuir las tendencias crecientes en la incidencia de este tumor.

Puntos clave

1. La piel clara, los nevos displásicos, los nevos melanocíticos congénitos gigantes, la presencia de 50 o más nevos adquiridos y la historia familiar de melanoma son factores de riesgo para el desarrollo de melanoma maligno.
2. El melanoma de extensión superficial es el más frecuente en población caucásica y el acral lentiginoso es más frecuente en población latina y negra.
3. Los melanomas nodulares y los acrales en mucosas son las variedades clínicas más agresivas.
4. El diagnóstico sólo se confirma por histopatología.
5. La biopsia excisional con un margen de 2 mm es la más recomendada para la extirpación de las lesiones pigmentadas.
6. La biopsia debe orientarse en el sentido del drenaje linfático.
7. Debe preferirse el cierre directo y evitar colgajos.
8. La biopsia incisional se debe tomar de la zona más pigmentada o de la zona más elevada.
9. La presencia de metástasis ganglionares es el factor pronóstico más importante en los pacientes con melanoma.
10. El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno son las únicas estrategias para aumentar la sobrevida de los pacientes con melanoma.

Bibliografía

1. Goldstein BG, Goldstein A. Diagnosis and management of malignant melanoma. *Am Fam Physician* 2001;63:1359-68.

2. Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas. Compendio de Cáncer. Secretaría de Salud 2001. México.

3. De Vries E, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: Rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in Western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* 2003;107:119-26.

4. MacKie RM, Bray CA, Hole DJ, Morris A, Nicolson M, Evans A, Doherty V, Vestey J. Incidence of and survival from malignant melanoma in Scotland: an epidemiological study. *Lancet* 2002;360:587-91.

5. Builliard JL. Site-specific risk of cutaneous malignant melanoma and pattern of sun exposure in New Zealand. *Int J Cancer* 2000;85:627-32.

6. Garbe C, Büttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H y cols. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer* 1995;10:2492-8.

7. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald, JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N y cols. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients; validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *J Clin Oncol* 2001;19: 3622-34.

8. Streetly A, Markowe H. Changing trends in the epidemiology of malignant melanoma: gender differences and their implications for public health. *J Int Epidemiol* 1995; 24: 897-907.

9. Jemal A, Clegg L, Ward E, Ries LA, Wu X, Jamison PM y cols. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2001, with special feature regarding survival. *Cancer* 2004;101:3-27.

10. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Eng J Med* 2004;351:998-1012.

11. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2002. *CANCER Mondial* página web: <http://www-dep.iarc.fr/>

12. Martínez-Said H, Cuéllar-Hubbe M, Barrón-Velasquez E, Padilla RA, Herrera-Gómez A, López-Graniel CM. Epidemiology of cutaneous melanoma in Mexico (1982-2002). *Eur J Surg Oncol* 2004;30:163.

13. Jacobo R, Pineda B, León G. Melanoma maligno cutáneo. Perfil epidemiológico en México. *Gaceta Mex Oncol* Abril-Junio, 2003;2:17-22.
14. Dennis LK. Analysis of the melanoma epidemic, both apparent and real: Data from the 1973 through 1994 Surveillance, Epidemiology, and End Results program registry. *Arch Dermatol* 1999;135:275-80.
15. Van der Rhee HJ, Van der Spek-Keijser LM, Van Westering R, Coebergh JW. Increase in and stabilization of incidence and mortality of primary cutaneous malignant melanoma in western Netherlands, 1980-95. *Br J Dermatol* 1999;140: 463-7.
16. Schaffer JV, Rigel DS, Kopf AW, Bolognia JL. Cutaneous melanoma- Past, present and future. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: S65-9.
17. Brochez L, Verhaeghe E, Sales F, Del Mar mol V, Deraemaeker R, Vossaert K, Nae-yaert JM. Current guidelines in melanoma treatment. Melanoma Working Group of Gent and Bordet. *Dermatology* 2000; 200: 160-6.
18. Brochez L, Naeyaert JM. Understanding the trends in melanoma incidence and mortality: where do we stand? *Eur J Dermatol* 2000; 10:71-6.
19. Desmond RA, Soong S. Epidemiology of malignant melanoma. *Surg Clin North Am* 2003; 83:1-29.
20. Castilla EE, Da Graca Dutra M, Orioli-Parreiras IM. Epidemiology of congenital pigmented naevi, I: Incidence rates and relative frequencies. *Br J Dermatol* 1981;104: 307-15.
21. Ruiz-Maldonado R, Tamayo L, Laterza AM, Durán C. Giant pigmented nevi: clinical, histopathologic, and therapeutic considerations. *J Pediatr* 1992;120:906-11.
22. Marghoob AA, Schoenbach SP, Kopf AW, Orlow SJ, Nossa R, Bart RS. Large congenital melanocytic nevi and the risk for the development of malignant melanoma. A prospective study. *Arch Dermatol* 1996; 132:170-5.
23. Swerdlow AJ, English JS, Qiao Z. The risk of melanoma in patients with congenital nevi: a cohort study. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:595-99.
24. Tannous ZS, Mihm MC, Sober AJ, Duncan LM. Congenital melanocytic nevi: clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:197-203.
25. Clark WH Jr, Reimer RR, Green M, Ainsworth AM, Mastrangelo MJ. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. "The B-K mole syndrome". *Arch Dermatol* 1978;114:732-8.
26. Lynch HT, Frichot BC, Lynch JF. Familial atypical multiple mole melanoma syndrome. *J Med Genet* 1978;15:352-6.
27. Consensus development panel on early melanoma. Diagnosis and treatment of early melanoma. *JAMA* 1992;268:1314-9.
28. Swerdlow AJ, English J, MacKie RM. Benign melanocyte nevi as a risk factor for malignant melanoma. *Br Med J* 1986;292: 1555-9.
29. Parker JF, Florell SR, Alexander A, DiSario JA, Shami PJ, Leachman SA. Pancreatic carcinoma surveillance in patients with familial melanoma. *Arch Dermatol* 2003;139: 1019-1025.
30. Piepkorn M. Melanoma genetics: an update with focus on the CDKN2A(p16)/ARF tumor suppressors. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:705-23.
31. Puig S, Malvehy J, Badenas C, Ruiz A, Jiménez D, Cuéllar F y cols. Role of the CDKN2A locus in patients with multiple primary melanomas. *J Clin Oncol* 2005;23:3043-51.
32. Heymann WR. The genetics of melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:801-2.
33. Tsao H, Niendorf K. Genetic testing in hereditary melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:803-8.
34. Tsao H, Goel V, Wu H, Yang G, Haluska FG. Genetic interaction between NRAS and BRAF mutations and PTEN/MMAC1 inactivation in melanoma. *J Invest Dermatol* 2004; 122:337-41.
35. Duncan LM, Deeds J, Cronin FE, Donovan M, Sober AJ, Kauffman M, McCarthy JJ. Melastatin expression and prognosis in cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19:568-76.
36. Estadísticas del Servicio de Dermato-oncología del Hospital General de México. México, 2002.
37. Estadísticas del Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Cancerología. México, 2004.
38. Estadísticas del Servicio de Dermato-oncología del Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua". México, 2002.
39. Richardson SK, Tannous ZS, Mihm MC. Congenital and infantile melanoma: review of the literature and report of an uncommon variant, pigment- synthesizing melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:77-90.
40. Altman JF, Lowe L, Redman B, Esper P, Schwartz JL, Johnson TM, Haefner HK. Placental metastasis of maternal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1150-4.
41. Lin D, Kashani-Sabet M, McCalmont T, Singer MI. Neurotropic melanoma invading the inferior alveolar nerve. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(Supl. 1):S120-2.
42. Liu V, Mihm MC. Pathology of malignant melanoma. *Surg Clin North Am* 2003;83: 31-60.
43. Tomicic J, Wanebo HJ. Mucosal melanomas. *Surg Clin North Am* 2003;83:237-52.
44. McGovern TW, Litaker MS. Clinical predictors of malignant pigmented lesions. A comparison of the Glasgow seven-point checklist and the American Cancer Society's ABCDs of pigmented lesions. *J Dermatol Surg Oncol* 1992;18:22-6.
45. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002;3:159-65.
46. Grin CM, Kopf AW, Welkovich B, Bart RS, Levenstein MJ. Accuracy in the clinical diagnosis of malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1990;126:763-6.
47. Argenziano G, Soyer HP. Dermoscopy of pigmented skin lesions: a valuable tool for early diagnosis of melanoma. *Lancet Oncol* 2001; 2:443-9.
48. Skvara H, Teban L, Fiebigler M, Binder M, Kittler H. Limitations of dermoscopy in the recognition of melanoma. *Arch Dermatol* 2005;141:155-60.
49. Pehamberger H, Binder M, Steiner A, Wolff K. *In vivo* epiluminescence microscopy: improvement of early diagnosis of melanoma. *J Invest Dermatol* 1993;100:356S-62S.
50. Binder M, Schwarz M, Winkler A, Steiner A, Kaider A, Wolff K, Pehamberger H. Epiluminescence microscopy: a useful tool for the diagnosis of pigmented skin lesions for formally trained dermatologists. *Arch Dermatol* 1995;131:286-91.
51. Binder M, Kittler H, Steiner A, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K. Reevaluation of the ABCD rule for epiluminescence microscopy. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:171-6.
52. Binder M, Piespoeck-Schwarz M, Steiner A, Kittler H, Muellner M, Wolff K, Pehamberger H. Epiluminescence microscopy of small pigmented skin lesions: short-term formal training improves the diagnostic performance of dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:197-202.
53. Stolz W, Riemann A, Cagnetta AB, Pillet L, Abmayr W, Hölzel D, Bilek P, Nachbar F y cols.: The ABCD rule of dermoscopy: a new practical method for early recognition of malignant melanoma. *Eur J Dermatol* 1994;7:521-8.
54. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions: comparison of the ABCD rule of dermoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol* 1998;134:1563-70.
55. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol* 2001;137:1343-50.
56. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:467-76.
57. Marghoob AA, Swindle L, Moricz CZ, Sanchez Negron FA, Slue B, Halpern AC, Kopf AW. Instruments and new technologies for the *in vivo* diagnosis of melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:777-97.

58. Elbaum M. Computer-aided melanoma diagnosis. *Dermatol Clin* 2002;20:735-47.
59. Moncrieff M, Cotton S, Claridge E, Hall P. Spectrophotometric intracutaneous analysis: a new technique for imaging pigmented skin lesions. *Br J Dermatol* 2002;146:1-11.
60. Swanson NA, Lee KK, Gorman A, Han H. Biopsy techniques. Diagnosis of melanoma. *Dermatol Clin* 2002;20:677-80.
61. Brady MS. Sentinel lymph node mapping in patients with cutaneous melanoma. *Dermatol Surg* 2004;30:272-8.
62. Saiag P, Bernard M, Beauchet A, Bafounta ML, Bourgault-Villada I, Chagnon S. Ultrasonography using simple diagnostic criteria vs palpation for the detection of regional lymph node metastases of melanoma. *Arch Dermatol* 2005;141:183-9.
63. Dubois RW, Swetter SM, Atkins M, McMaster K, Halbert R, Miller SJ y cols.: Developing indications for the use of sentinel lymph node biopsy and adjuvant high-dose interferon alpha-2b in melanoma. *Arch Dermatol* 2001;137:1217-24.
64. Padilla-Longoria R, Alfeirán-Ruiz A, León E, Barra-Martínez R, Beltrán-Ortega A, Padilla-Rosciano AH y cols.: Manejo de los relevos linfáticos y determinación del ganglio centinela en melanoma. Primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2005;4(Supl. 2):20-3.
65. Reeves ME, Delgado R, Busam KJ, Brady MS, Coit DG. Prediction of nonsentinel lymph node status in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2003;10:27-31.
66. Wolf IH, Richtig E, Kopera D, Kerl H. Locoregional cutaneous metastases of malignant melanoma and their management. *Dermatol Surg* 2004;30:244-7.
67. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG y cols.: Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3635-48.
68. McKinnon JG, Yu XQ, McCarthy WH, Thompson JF. Prognosis for patients with thin cutaneous melanoma. *Cancer* 2003; 98:1223-31.
69. Slingluff CL, Vollmer RT, Reintgen DS, Seigler HF. Lethal "thin" malignant melanoma: identifying patients at risk. *Ann Surg* 1988; 208:150-61.
70. Wang X, Heller R, VanVoorhis N, Cruse CW, Glass F, Fenske N y cols.: Detection of submicroscopic lymph node metastasis with polymerase chain reaction in patients with malignant melanoma. *Ann Surg* 1994;220: 768-74.
71. Vega-González MT, Toussaint-Caire S, Gutiérrez-Vidrio RM, Orozco-Topete RL, León E, Martínez-Said H y cols.: Manejo de las lesiones pigmentadas. Primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2005;4(Supl. 2):14-7.
72. Sober AJ, Fitzpatrick TB, Mihm MC. Primary melanoma of the skin: recognition and management. *J Am Acad Dermatol* 1980; 2:179-97.

Cuestionario de autoevaluación

1. La siguiente afirmación es correcta con respecto a la epidemiología del melanoma maligno:
 - a) Se presenta con mayor frecuencia en niños y ancianos.
 - b) En varones se presenta con mayor frecuencia en extremidades superiores.
 - c) En adultos se relacionaron la presencia de nevo melanocítico congénito gigante.
 - d) En mujeres se presenta con mayor frecuencia en extremidades inferiores.
 - e) La mortalidad es mayor en mujeres.
2. La incidencia de melanoma maligno en el mundo ha:
 - a) Aumentado.
 - b) Disminuido.
 - c) Permanecido igual.
3. Las probables causas del aumento en la incidencia del melanoma maligno incluyen las siguientes excepto:
 - a) Aumento en el diagnóstico en etapas tempranas.
 - b) Aumento de las actividades recreativas en regiones subtropicales.
 - c) Exposición solar en zonas de piel normalmente fotoexpuestas.
 - d) Aumento en la radiación ultravioleta que alcanza la superficie terrestre.
 - e) Mayor índice de sospecha.
4. Los siguientes son factores de riesgo para melanoma excepto:
 - a) Piel clara, más de 50 nevos melanocíticos, nevos displásicos.
 - b) Nevo melanocítico congénito gigantes y xeroderma pigmentoso.
 - c) Historia familiar de melanoma maligno y síndrome de nevos displásicos.
 - d) Fototipo I y II, cabello rojizo y ojos claros.
 - e) Raza indígena, 20 o más nevos melanocíticos adquiridos, cabello rojizo.
5. Entre los genes relacionados con la aparición de melanoma maligno se encuentran los siguientes:
 - a) HER2 y neu.
 - b) CDKN2A y CDK4.
 - c) BRCA1 y BRCA2.
 - d) BRCA3 y Noey2.
 - e) myc y ras.
6. De las variedades clínicas de melanoma, el que esta claramente relacionado con la exposición solar es:
 - a) Melanoma léntigo maligno.
 - b) Melanoma acral lentiginoso.
 - c) Melanoma de diseminación superficial.
 - d) Melanoma nodular.
 - e) Melanoma amelanico.
7. Representa la variedad más frecuente de melanoma maligno en la literatura mundial:
 - a) Melanoma lentigo maligno.
 - b) Melanoma acral lentiginoso.
 - c) Melanoma de diseminación superficial.
 - d) Melanoma nodular.
 - e) Melanoma amelanico.
8. Es la variedad más frecuente en personas de piel oscura:
 - a) Melanoma lentigo maligno.
 - b) Melanoma acral lentiginoso.
 - c) Melanoma de diseminación superficial.
 - d) Melanoma nodular.
 - e) Melanoma amelanico.
9. El melanoma desmoplásico se caracteriza por:
 - a) Neurotropismo y depósitos de ácido hialurónico.
 - b) Infiltrado de polimorfonucleares y epidermotropismo.
 - c) Asociarse con mayor frecuencia a melanoma nodular.
 - d) Presentarse con mayor frecuencia en extremidades.
 - e) Células fusiformes y reacción fibrosa.
10. Los melanomas de mucosas:
 - a) Pueden ser amelanicos en un 35% de los casos.
 - b) Representan el 60% de todos los melanomas.
 - c) Son de buen pronóstico.
 - d) Se localizan con mayor frecuencia en genitales.
 - e) Solo 4% son invasivos al momento del diagnóstico.



-
11. Son datos de alerta en una lesión pigmentada, excepto:
- Aumento rápido de tamaño.
 - Prurito y sangrado.
 - Asimetría y bordes irregulares.
 - Aparición de pelo y aumento de tamaño.
 - Diámetro mayor de 6 mm y cambios de color.
12. La acertividad del diagnóstico clínico es de:
- 90%.
 - 80%.
 - 70%.
 - 60%.
 - 50%.
13. De entre los patrones dermatoscópicos, el más sensible para el diagnóstico de melanoma es:
- La presencia de puntos negros en la periferia.
 - La presencia de pseudópodos.
 - La presencia de una red de pigmento irregular.
 - La presencia de estructuras vasculares.
 - La presencia de velo azul.
14. El margen quirúrgico para la biopsia excisional de una lesión pigmentada para su estudio histopatológico es de:
- 2 mm.
 - 5 mm.
 - 1 cm.
 - 2 cm.
 - 4 cm.
15. La orientación de la biopsia en melanoma debe seguir preferentemente:
- Las líneas de tensión de la piel.
 - Las líneas de Blascko.
 - El drenaje linfático.
 - El riego sanguíneo.
16. La biopsia incisional:
- No esta indicada en melanoma maligno.
 - Se debe tomar de la zona más elevada.
 - Se debe tomar incluyendo piel sana.
 - Aumenta el riesgo de extensión local.
 - Se debe tomar de la zona menos pigmentada.
17. El factor pronóstico más importante en el paciente de melanoma es:
- El nivel de Breslow.
 - El nivel de Clark.
 - La ulceración.
 - Las metástasis ganglionares.
 - Las metástasis en tránsito.
18. Se debe realizar estudio de ganglio centinela en los siguientes pacientes excepto:
- Tumores con grosor mayor a 1 mm.
 - Tumores ulcerados.
 - Nivel de Clark IV-V.
 - Datos de regresión.
 - Ganglios palpables.
19. Los marcadores inmunohistoquímicos más útiles en la práctica para la detección de metástasis ganglionares son:
- Proteína S100 y Melan A.
 - Proteína S100 y HMB-45.
 - Tirosinasa y HMB-45.
 - Tirosinasa y MITF.
 - HMB-45 y Melan A.
20. Las satelitosis se definen como:
- Agregados de células tumorales localizadas a < 2 cm del primario.
 - Agregados de células tumorales entre 2 y 5 cm del primario.
 - Agregados de células tumorales que se encuentran a > 5 cm del primario.
 - Agregados de células tumorales en ganglios linfáticos regionales.
 - Agregados de células tumorales por debajo de la dermis.

Respuestas del cuestionario: Aparecerán en esta página en el número 3 de 2007.

Respuestas del cuestionario del número 5 de 2006: 1c 2d 3a 4d 5b 6c 7a 8d 9e 10c 11d 12d 13c 14e 15b 16c 17a 18b 19c 20c
