

DERMATOLOGÍA**EPIDEMIOLOGÍA, PATOGÉNESIS
Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO DEL
MELANOMA CUTÁNEO**

Andrea Masís Borge*
 Manrique Vega Solano**
 José Pablo Sánchez Valverde***

SUMMARY

Cutaneous melanoma is a very aggressive type of skin cancer, whose incidence and mortality are in marked rise. Although its diagnoses rates have also been higher, improved understanding of melanoma tumorigenesis is needed, in order to incorporate new therapeutic options adequately in the practice, which in addition to conventional treatment can increase the margins of the management of this cancer. This article reviews melanoma epidemiology, pathogenesis and clinical diagnoses with a special focus on the latest tendencies in the last years.

EPIDEMIOLOGÍA

El melanoma cutáneo representa del 4 al 5% de todos los tipos de cáncer de piel, sin embargo entre ellos es el que más mortalidad ocasiona. Desde que inició la recolecta de datos, la incidencia de melanoma y su mortalidad han ido en aumento (1,3,7). Su incidencia es más alta en grupos de alta clase socioeconómica, pero cuando es diagnosticado en grupos socioeconómicos bajos, generalmente es en estadios más avanzados. La incidencia y mortalidad en melanoma es superior en hombres que en

mujeres, sin embargo en mujeres menores de 44 años la incidencia es superior que en hombres, y va en aumento, asociado principalmente al uso incrementado de cámaras de bronceado en los últimos años (7).

PATOGENÉNESIS

El melanoma primario es una neoplasia de los melanocitos, las células que pigmentan la epidermis, derivadas de la cresta neural y de mayor densidad en el estrato basal epidérmico. Su principal función conocida es la de producir el pigmento conocido como melanina y transferirlo a

* Médico General, Universidad de Costa Rica.

** Médico General, Universidad de Ciencias Médicas.

*** Médico General, Universidad de Costa Rica.

los keratinocitos mitóticamente activos. Esta melanina se concentra perinuclearmente en los keratinocitos protegiendo así a su ADN del daño por radiación UV. La transformación maligna de los melanocitos ocurre tanto en individuos genéticamente susceptibles como en individuos no predispuestos. Su patogénesis a pesar de no estar completamente elucidada incluye la interacción de factores ambientales, mutaciones acumuladas, activación de oncogenes, inactivación de genes supresores de tumores y alteración en los mecanismos de reparación del ADN (12). La radiación solar ha sido clasificada como carcinogénica para los seres humanos según la International Agency for Research on Cancer (IARC). La luz ultravioleta (UV) se clasifica de acuerdo a su longitud de onda en UV-A (320-400 nm), UV-B (290-320 nm) y UV-C (100-290 nm). La luz UV-C es filtrada por la capa de ozono, por lo que no penetra la atmósfera, la luz UV-A y UV-B sí lo hacen, por lo que son importantes en la patogenia del melanoma. Los rayos UV-A son los más abundantes de todos, y su mecanismo de carcinogénesis es por daño oxidativo del ADN, y además se cree que tiene efectos inmunosupresores. Un 5-10% de los rayos que llegan a la superficie son UV-B, pero a pesar de esto, estos rayos son los principales

contribuyentes al daño del ADN y los más implicados en quemaduras solares. Estos rayos llegan a la capa basal de la epidermis y producen dímeros de timina en el ADN de las células (8, 12). En estadios iniciales, la neoplasia experimenta crecimiento radial. Conforme progresa, se da una etapa de crecimiento microinvasivo hasta la dermis papilar. En estadios avanzados se da la etapa de crecimiento vertical, donde el melanoma invade profundamente la dermis y adquiere capacidad metastásica (12).

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo establecidos para melanoma son:

- Predisposición genética y fenotípica: edad avanzada, color de piel y cabello claros, presencia de nevus comunes, presencia de pecas, 1 o más nevus atípicos, facilidad de presentar quemaduras ante la exposición solar, inmunosupresión, historia de tratamiento con psolarenos y UVA, queratosis solares, carcinoma escamocelular, xeroderma pigmentoso y antecedentes heredofamiliares de nevus displásicos o melanoma.
- Comportamientos de riesgo: historia de tres o más quemaduras solares, excesiva exposición solar periódica, exposición solar continua a largo plazo y exposición a cámaras de bronceado.
- Factores ambientales: localizaciones geográficas con depleción de ozono y latitudes cercanas al ecuador.

Con respecto a las cámaras de bronceado, se ha visto que estas tienen mayor cantidad de radiación ultravioleta que la luz natural. El aumento de melanoma en mujeres jóvenes se ha relacionado con el uso difundido de estas cámaras. En personas que han utilizado estas cámaras, el riesgo de melanoma es 1.25 veces mayor, y este es mayor si la primera exposición fue antes de los 35 años. Las cámaras de bronceado son clasificadas por la Organización Mundial de la Salud como cancerígenos del grupo I (7,10,12). A diferencia del cáncer de piel no melanoma, el melanoma se asocia más con la intensidad de las quemaduras solares previas que con el daño solar acumulativo. Aunque los expertos siempre se han enfocado en las quemaduras ocasionadas durante la infancia, los estudios recientes demuestran que independientemente de la edad en que se presenten, las quemaduras solares aumentan el riesgo de melanoma. Un estudio incluso demostró que haber presentado más de 5 quemaduras solares duplica el riesgo de melanoma

(1, 3, 12). Numerosos estudios han evidenciado la asociación entre la historia familiar y el riesgo de melanoma. Pacientes con un familiar de primer grado con melanoma tienen el doble de riesgo de presentar este cáncer que los pacientes sin este antecedente. El antecedente personal de un melanoma previo también confiere un riesgo aumentado, así como el antecedente de cáncer de piel no melanoma (3, 12). El número de nevus se relaciona directamente con el daño cutáneo ocasionado por los rayos UV. Aproximadamente un 25% de los melanomas se atribuyen a la presencia de uno o más nevus atípicos o displásicos, mientras que un 27% de los melanomas se deben a la presencia de 50 o más nevus comunes, y el riesgo relativo aumenta linealmente conforme aumenta el conteo de nevus (3, 12). El riesgo de melanoma aumenta con la edad y es más común en hombres. Su riesgo es inversamente proporcional a la pigmentación de la piel. Ciertas condiciones médicas aumentan el riesgo de melanoma. Este es el caso de xeroderma pigmentoso, un desorden autosómico recesivo caracterizado por hipersensibilidad a la luz solar e incapacidad de reparar el ADN dañado por la luz UV. En la psoriasis en tratamiento con PUVA también se ve un aumento

del riesgo de melanoma, en donde los pacientes que han recibido más de 250 tratamientos tienen riesgo triplicado de melanoma (12). Entre las lesiones precursoras de melanoma se encuentran los nevus congénitos, los nevus de Spitz y los nevus displásicos (1).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La localización más común de melanoma en hombres es en el tronco seguido por miembros superiores, mientras que en mujeres se da principalmente en miembros inferiores. Con respecto a la raza, la incidencia es mayor en caucásicos sin ascendencia hispana, pero otras razas también se ven afectadas. Entre más oscuro el color de piel, menor incidencia de melanoma, asociado al efecto protector de la mayor densidad de melanina que presentan estas pieles. En personas no caucásicas, los melanoma distantes son más comunes. Australia es el país con mayor incidencia de melanoma. La incidencia del melanoma en caucásicos en general disminuye conforme aumenta la distancia con el Ecuador (7). Con respecto a la clasificación, se reconocen cinco tipos de melanoma: melanoma de extensión superficial (MES), melanoma léntigo maligno (MLM), melanoma acral lentiginoso (MAL), melanoma nodular (MN) y melanoma

desmoplástico (MD). Esta clasificación se basa en el patrón de crecimiento y la localización. El MES es el más común y comprende hasta un 70% de los casos, el MLM es más común en ancianos y es de crecimiento lento, el MAL es más común en personas de fototipos oscuros y se localiza en piel glabra y subungueal, el MN a diferencia de los otros presenta prominencia en su fase de crecimiento vertical por lo que es de peor pronóstico y el MD es el más raro y de difícil diagnóstico por sus lesiones atípicas y frecuentemente despigmentadas (1). El melanoma es estadiado según el TNM del American Joint Committee of Cancer (AJCC). Su edición más reciente lo clasifica en melanoma localizado, melanoma metastático regional y melanoma metastático a distancia. En el melanoma localizado, que corresponde a los estadios I y II, los factores más importantes son en el tumor primario: grosor, ulceración y tasa mitótica. En el melanoma metastático regional que corresponde al estadio III el factor más importante es la detección inmunohistoquímica de micrometástasis. En el melanoma metastático a distancia se evalúan las metástasis a cualquier otro sitio visceral y la presencia de elevación de la deshidrogenasa láctica sérica (DHL). No hay un patrón específico de elevación

de la DHL pero se ha visto que las tasas de supervivencia son significativamente menores si esta enzima está elevada (2,4). Las lesiones deben manejarse con biopsias excisionales con un margen de 1-2 mm para poder realizar adecuadamente el estadiaje. La biopsia inicial es un componente crítico tanto de diagnóstico como de estadiaje. Se debe evitar el electrocauterio para un mejor diagnóstico histológico. Una lesión sospechosa de melanoma nunca debe ser manipulada de una forma que comprometa la evaluación de su profundidad. El estadiaje para melanoma cutáneo no aplica para melanoma en mucosas o melanoma ocular (1,2). En su última actualización, el AJCC incluye la tasa mitótica, definida como el número de mitosis por milímetro cuadrado de tumor primario, como factor pronóstico dominante junto con el grosor del tumor y la presencia de ulceración. Este parámetro fue incluido ya que los estudios lo han establecido como un factor independiente en el pronóstico. La tasa mitótica incluso reemplaza a la profundidad de la invasión como factor pronóstico. La DHL también fue incluida y está entre los dos factores determinantes de melanoma avanzado junto con la metástasis a órganos a distancia (2).

La detección temprana del melanoma es esencial en el pronóstico de este. Para esto se ha establecido el acrónimo ABCD para las lesiones pigmentadas, donde A corresponde a asimetría, B a bordes irregulares, C a color variado y D a diámetro. Recientemente se ha agregado la E correspondiente con evolución de la lesión. No todas las lesiones pigmentadas presentan los 5 parámetros, pero es la combinación de estos lo que hace a una lesión sospechosa (12). El uso de estos parámetros es limitado, principalmente en los melanomas en que el crecimiento vertical es importante y en los melanomas amelanóticos que clásicamente son no pigmentados (12). La asimetría se determina dividiendo la lesión visualmente en dos ejes de 90° para analizar si hay simetría en espejo términos de contorno, color o estructura. Los bordes se analizan dividiendo visualmente la lesión en 8 secciones y se analiza si hay bordes definidos en cada una de éstas. Los 6 colores tomados en cuenta en estas lesiones son rojo blanco, café claro, café oscuro, azul grisáceo y negro. La presencia a la dermatoscopia de colores negro, café, gris o azul grisáceo indican la presencia de melanina en la lesión; el rojo se asocia a inflamación y el blanco se relaciona con cicatrización o regresión (9). En algunas series,

la D previamente asignada a diámetro se evalúa como aspectos dermatoscópicos en general. La dermatoscopia comparado con el análisis a ojo desnudo puede aumentar la precisión del diagnóstico hasta en un 30%. Diferentes estudios han concluido que el aumento en la incidencia de melanoma es real y no es un artefacto producto del aumento en las biopsias y los instrumentos diagnósticos (7). El diagnóstico oportuno del melanoma cutáneo debe procurarse tomando en cuenta los factores de riesgo del paciente y la sospecha clínica ante la evaluación de las lesiones. El estadiaje al momento del diagnóstico de un melanoma es el factor pronóstico más importante, por lo que debe hacerse énfasis en el diagnóstico temprano de este, así como en la prevención del melanoma y el control de los factores de riesgo modificables, en aras de disminuir la incidencia de un cáncer tan maligno cuya sospecha diagnóstica puede ser accesible a simple vista del examinador. Su incidencia es más alta en grupos de alta clase socioeconómica, pero cuando es diagnosticado en grupos socioeconómicos bajos, generalmente es en estadios más avanzados. La incidencia y mortalidad en melanoma es superior en hombres que en mujeres, sin embargo en mujeres menores de 44 años la incidencia

es superior que en hombres, y va en aumento, asociado principalmente al uso incrementado de cámaras de bronceado en los últimos años (7).

RESUMEN

El melanoma cutáneo es un tipo muy agresivo de cáncer de piel, con incidencia y mortalidad que van en aumento marcado. A pesar de que su diagnóstico también ha ido en aumento, es necesario un mejor entendimiento de su tumorigénesis para la implementación en la práctica de nuevas opciones terapéuticas, que junto con el tratamiento convencional, puedan ampliar el manejo de este cáncer. Este artículo pretende revisar

la epidemiología, patogénesis y diagnóstico clínico del melanoma con sus respectivos nuevos hallazgos en los últimos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arora A, Attwood J. Common Skin Cancers and Their Precursors. *Surg Clin N Am.* 2009; 703-712.
2. Balch C, Gershenwald J, Soong S y cols. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol.* 2009; 27:6199-6206.
3. Berwick M, Erdei E, Hay J. Melanoma Epidemiology and Public Health. *Dermatol Clin.* 2009; 205-214.
4. Doben A, MacGillivray D. Current Concepts in Cutaneous Melanoma: Malignant Melanoma. *Surg Clin N Am.* 2009; 713-725.
5. Duncan L. The Classification of Cutaneous Melanoma. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2009; 501-513.
6. Karakousis G, Czerniecki B. Diagnosis of Melanoma. *PET Clin.* 2011; 1-8.
7. Little E, Eide M. Update on the Current State of Melanoma Incidence. *Dermatol Clin.* 2012; 355-361.
8. Mulliken J, Russak J, Rigel D. The Effect of Sunscreen in Melanoma risk. *Dermatol Clin.* 2012; 369-376.
9. Rao B, Ahn C. Dermatoscopy for Melanoma and Pigmented Lesions. *Dermatol Clin.* 2012; 413-434.
10. Russak J, Rigel D. Risk Factors for the Development of Primary Cutaneous Melanoma. *Dermatol Clin.* 2012; 363-368.
11. Terushkin V, Halpern A. Melanoma Early Detection. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2009; 481-500.
12. Tuong W, Cheng L, Armstrong A. Melanoma: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Dermatol Clin.* 2012; 113-124.
13. Yao T, Balch G, Winchester D. Multidisciplinary Treatment of Melanoma. *Surg Clin N Am.* 2009; 267-281.