

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

MELANOMA INFANTIL: A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

Lourdes Díaz Elliott*

Juan Carlos Rivera Coronado**

Carlos Rodríguez Rodríguez***

SUMMARY

Melanoma is a rare malignant tumor in children. It is the most frequent skin cancer in the pediatric population and the annual incidence has increased in the last years. A variety of prognostic factors have been described in children, but larger studies are needed to be able to establish these factors with more clarity. In some publications significative differences have been shown regarding to age, being malignant melanoma of worse prognosis in the post-pubescent population compared to the pre-pubescent. The clinical characteristics of pigmented

lesions in children can also be examined with the ABCD rule. The most frequent histological types, just like adults, are the superficial extension melanoma and nodular types, appearing more frequently on thorax and extremities. Sentinel lymph node biopsy is a specific diagnostic tool, sensitive and of prognostic value in patients with high risk regional melanoma defined by histological criteria. Surgery is the election treatment, but systemic treatment and radiotherapy play an important role depending on the clinical

situation and stage of the tumor. Combined use of interferon and radiotherapy seems to be promising to increase overall survival and relapse free time. Patients have a risk of local, regional and distant recurrence according to the initial stage therefore is fundamental to maintain a long-term follow up.

INTRODUCCIÓN

El melanoma maligno es un tumor poco frecuente en niños, que puede aparecer de “novo” o asociado a ciertas lesiones melanocíticas. El

* Residente de Dermatología, Hospital México.

** Físico Médico, Servicio de Radioterapia, Hospital México.

*** Radioterapeuta Pediatra, Servicio de Oncología, Hospital Nacional de Niños.

diagnóstico precoz en estos casos es crucial para el pronóstico, por lo que es necesario realizar campañas de educación que permitan aumentar el índice de sospecha de las lesiones en piel, tanto a nivel de la población general como de los profesionales de salud. Este tumor debe ser tratado de manera agresiva en la población pediátrica, debido a sus características y la evolución potencialmente fatal de esta enfermedad. A continuación se reporta el caso de una paciente femenina con melanoma cutáneo estadio IV, que fue tratada con cirugía y, terapia adyuvante con interferón alfa-2b de manera concomitante con radioterapia.

REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 6 años, con historia de 2 meses de evolución de una neoformación papular de color piel, localizada a nivel de la cara antero-inferior del muslo derecho. Es valorada en la Clínica Periférica, en donde le dan el diagnóstico clínico de granuloma piógeno y deciden tratarla con crioterapia. Posteriormente, la lesión inicia con un aumento progresivo de tamaño, induración, asociado a una coloración violácea-negrusca y sangrado. Ante estos hallazgos clínicos, deciden consultar a un centro médico privado, en donde se le realiza una biopsia

excisional de la lesión. El estudio histopatológico reportó como diagnóstico un Melanoma Maligno Spitzoide, tipo acral lentiginoso, en fase de crecimiento vertical, con un espesor de Breslow de 7.6 mm, mitosis 6/mm², ulcerado, inflamado, con invasión perineural y que alcanzaba el margen radial de resección. La paciente fue referida de manera prioritaria al Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños, para continuar con el abordaje diagnóstico y terapéutico. Se le realizaron diversos estudios de extensión para determinar el estadiaje de la enfermedad, sin encontrarse hallazgos anormales o datos sugestivos de enfermedad metastásica. El ultrasonido de región inguinocrural derecha, iliaca y a nivel de fosa poplítea ipsilateral, tampoco evidenció la presencia de adenopatías regionales atípicas. Se le realiza una cirugía de ampliación de márgenes, en conjunto con el procedimiento de ganglio centinela. La biopsia de piel no mostró evidencia de neoplasia residual, describiendo la cicatriz antigua con bordes de resección quirúrgica libres de tumor. Sin embargo, se diagnosticaron algunos ganglios linfáticos en la región inguinal derecha con micrometástasis de melanoma maligno (7/14). El caso se estadificó como un T4 B, N3 A,

M1A (Estadio IV).

La paciente inicia terapia adyuvante con interferón $\alpha 2b$, con un régimen que incluyó una fase de inducción a 20 millones MIU/m², 5 veces por semana, durante 4 semanas y, posteriormente una fase de mantenimiento a 10 millones MIU/m², tres veces por semana. Como parte del abordaje terapéutico, se le aplicó tratamiento adyuvante con radioterapia externa conformacional 3D, con campos mixtos de fotones a nivel de la región inguinal, a una dosis total de 50 Gy a 2.5 Gy/sesión en 20 sesiones (Figura No. 1).

El ultrasonido control durante el tratamiento, no ha demostrado la presencia de adenopatías o masas inguinales o pélvicas, sugestivas de recurrencia. La paciente ha presentado hasta la fecha, una buena respuesta y tolerancia al tratamiento, aunque se debe continuar con un seguimiento cercano y prolongado, para detectar cualquier evento de la enfermedad.

DISCUSIÓN

El melanoma cutáneo es una neoplasia originada de la transformación maligna de los melanocitos, los cuales son las células pigmentarias de la piel, cuya función es la síntesis de melanina. Se caracteriza por ser un tumor altamente agresivo,



Figura No. 1. Imagen de la planificación del tratamiento con radioterapia externa conformacional 3D, con campos mixtos de fotones a nivel de la región inguinal.

con gran capacidad de dar metástasis^(9,4,6). El melanoma maligno constituye el cáncer de piel más frecuente en niños y adolescentes menores de 20 años. Se considera que es un tumor raro en la infancia, solo un 2% de los melanomas se presentan en menores de 20 años y, el 0.3% a 0.4% de los casos ocurren en pacientes prepúberes. Se estima que comprende entre el 1 al 4% de todas las neoplasias en la edad pediátrica^(1,3,10,14). Varios estudios han reportando un incremento significativo en la incidencia, alrededor del 2.3% por año en series analizadas entre los años 1973 al 2001 y, 1992 al 2004. Wong y colaboradores analizaron 1230 casos de melanoma en menores

de 19 años en los Estados Unidos, de 1973 a 2009, reportando un incremento en promedio de 2 % por año en los casos de melanoma infantil⁽¹⁴⁾. Se considera que las causas de este aumento, pueden estar relacionadas con un incremento en la exposición a los rayos ultravioleta, tanto de fuentes naturales (exposición al sol), como artificiales (cámaras de bronceado, por ejemplo); sobre todo en áreas comúnmente protegidas como el tronco y las extremidades. Otro posible motivo considerado son las mejoras dadas en establecer el diagnóstico, favorecido tal vez por las campañas dirigidas a la población general, un mayor índice de sospechosa por parte

del personal médico y, el estudio histológico de las lesiones melanocíticas^(5,6,14). Diversos factores de riesgo se han relacionado con esta patología, aunque en pacientes menores de 10 años son menos claros. En general, se incluyen el cabello y ojos claros, la piel blanca, el sexo femenino, la exposición a radiación ultravioleta, residencia en latitudes cercanas al Ecuador, la presencia de múltiples nevus melanocíticos benignos o displásicos, las quemaduras solares antes de los 20 años, la inmunosupresión hereditaria o adquirida, la enfermedad genética xeroderma pigmentoso, historia familiar de melanoma y la historia de neoplasias hematológicas o de órganos sólidos. En niños y adolescentes, se menciona en especial la asociación con nevus melanocíticos congénitos, la inmunosupresión y el xeroderma pigmentoso^(3,10,14). En cuanto a la clínica, el melanoma cutáneo se presenta habitualmente como una pápula o nódulo de rápido crecimiento de color marrón oscuro o negro, aunque también puede observarse la presencia de colores como el rojo, blanco o azul. Los criterios de ABCD (*asimetría, bordes, color, diámetro*) para lesiones melanocíticas también son aplicables en la edad pediátrica, siendo de alta sospecha las lesiones asimétricas, de bordes irregulares

o imprecisos, coloración no homogénea y tamaño mayor a 1 cm. Pueden o no estar presentes otras características como prurito, ulceración o sangrados de la lesión, los cuales suelen ser signos tardíos y, no de mucha ayuda para un diagnóstico temprano^(3,4,9). Las localizaciones más frecuentes en pediatría, al igual que en adultos, son el tronco y las extremidades. La mayoría de los estudios describen el tronco como el sitio de aparición más frecuente. Se ha visto un incremento de la presencia en cara y tronco en niños y, en extremidades inferiores y caderas en niñas. Sin embargo, en Chile se publicó un reporte de 18 casos de melanoma infantil, en donde la localización más frecuente del melanoma tanto en niños y niñas fue la extremidad inferior, principalmente a nivel del pie^(3,5). Los tipos histológicos más frecuentemente encontrados en niños son el melanoma de tipo extensión superficial, seguido del tipo nodular⁽⁵⁾. Hay información limitada en pediatría con respecto a los factores que influyen en la supervivencia global. Algunos autores han mencionado una sobrevida a 5 años del 30% en pacientes pediátricos con enfermedad diseminada, otros por el contrario, la describen como menos del 10% para pacientes en estadio IV^(8,9). Se han intentado describir al momento del diagnóstico factores pronósticos

clínicos y demográficos, sin embargo, no se han podido establecer conclusiones claras debido a las discordancias entre diversos estudios, en los cuales se han presentado pocos casos de fatalidad que permitan establecer estas diferencias. Algunos autores han mencionado que existe un peor pronóstico en pacientes masculinos y, un mayor riesgo en pacientes puberales comparado con pacientes prepuberales^(8,11). Paradel y colaboradores en el 2010, publicaron un estudio clínico-patológico con 137 pacientes niños y adolescentes, en donde trataban de establecer factores pronósticos. El grupo no encontró diferencias relacionadas al sexo, pero sí en relación con la edad; un 10.3% de los pacientes fallecieron durante el período de seguimiento (promedio 45.4 meses), siendo todos mayores de 10 años, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura⁽¹¹⁾. En relación con los hallazgos histológicos, existe un peor pronóstico en los casos de melanoma nodular, un mayor índice de Breslow y nivel de Clark. La ulceración, una fase de crecimiento vertical, la invasión vascular y una alta actividad mitótica se asocian con mayor riesgo de metástasis. El factor pronóstico más importante en la supervivencia es el estatus tumoral de los ganglios linfáticos al momento del diagnóstico; al

comparar los casos con biopsia de ganglio centinela positiva, en contraste con aquellos con ganglios negativos, las tasas de supervivencia a 5 años fueron del 50 % y 90%, respectivamente^(8,11). La base del tratamiento en el melanoma es la excisión quirúrgica con márgenes adecuados, según el espesor de Breslow y, en casos avanzados, se puede recurrir a terapias adyuvantes como la quimioterapia, la inmunoterapia y la radioterapia. Ante la falta de estudios de gran magnitud en la población pediátrica, muchas de las recomendaciones para el manejo en pacientes pediátricos son extrapoladas de los estudios conducidos en adultos. En general, se recomienda un margen quirúrgico de 2 cm para melanomas con espesor de Breslow mayor o igual a 1mm, un margen de 1 cm cuando el índice de Breslow está por debajo de 1 mm y, 0.5 cm para lesiones “in situ”. En ciertas áreas con compromiso funcional o estético importante, se podrían aceptar márgenes entre 1 a 2 cm para melanomas entre 1 a 2 mm^(7,8). La biopsia del ganglio centinela es una herramienta con valor pronóstico, con gran sensibilidad y especificidad. Es eficaz para determinar la presencia de metástasis ganglionares ocultas y, en cuales pacientes debe realizarse una disección ganglionar completa. Se recomienda para

melanoma con espesor de Breslow mayor a 1 mm o, ulceración o presencia de actividad mitótica. Cuando dicha prueba es positiva por presencia de células de melanoma, se debe realizar una linfadenectomía completa^(7,8). Los melanomas en estadios IIB, IIC y III se consideran de alto riesgo de recaída y, es en estos casos, en los que se debe considerar el uso de terapia adyuvante^(2,12). La terapia adyuvante con interferón alfa-2b fue aprobada desde 1995, por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso en los estadios IIB y III de melanoma. En un análisis de 3 estudios con gran número de pacientes y seguimientos prolongados, se demostró una mejoría significativa en la supervivencia libre de recurrencia con el uso de altas dosis de interferón alfa-2b y, en 2 de ellos se encontró además una mejoría en la supervivencia global, aunque esto último continúa siendo poco claro en algunas publicaciones más recientes^(2,7,12). Uno de los principales estudios randomizados fue llevado a cabo en los Estados Unidos en 1996, con 287 pacientes adultos que presentaban melanoma maligno con espesor mayor de 4 mm o afección ganglionar, los cuales fueron sometidos a altas dosis de interferón alfa-2b versus observación. Luego de 7 años de seguimiento, se demostró su eficacia en incrementar

la supervivencia libre de recurrencia (11% a los 5 años) y la supervivencia global⁽⁷⁾.

Un metaanálisis realizado en el 2008, confirmó lo mencionado previamente, en cuanto a la mejoría en supervivencia libre de recaída e identificó un pequeño pero significativo aumento en la supervivencia global. No existen estudios de igual magnitud realizados en pacientes en edad pediátrica, pero las dosis requeridas en pacientes pediátricos requieren pocas modificaciones⁽⁷⁾. Si bien es cierto, existe un gran número de efectos adversos a la aplicación del tratamiento, como lo son síntomas gripales, anorexia, cansancio, depresión, anemia, leucopenia, trombocitopenia, hipotiroidismo, entre otros, que dificultan su utilización en muchos casos. Es por este motivo, que hay que valorar los riesgos versus el beneficio obtenido de esta terapia^(2,7). La radioterapia tiene un papel importante en el tratamiento del melanoma, ya sea como tratamiento radical, terapia adyuvante o, en casos de enfermedad metastásica, con fines paliativos^(2,12,13). Está claro que el abordaje quirúrgico es el pilar del tratamiento en casos de enfermedad localizada, sin embargo, la radioterapia radical ha sido utilizada en adultos, en casos de enfermedad inoperable debido a comorbilidades del paciente,

localización con compromiso funcional o estético importante o, rechazo de la cirugía por parte del paciente. Se ha demostrado su utilidad en casos de léntigo maligno y léntigo maligno melanoma, los cuales son tumores que no se presentan en la infancia, o bien, en melanoma ocular y de mucosas⁽¹³⁾. La radioterapia adyuvante puede ser utilizada como terapia en melanoma primario o, ante la presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales^(2,12,13). En la actualidad faltan estudios que comprueben un beneficio para reducir las recurrencias locorregionales. Los factores de alto riesgo en estos casos incluyen los márgenes positivos cercanos, la invasión linfática, el crecimiento desmoplásico o neurotrópico, una extensa satelitosis y los melanomas de mucosas⁽¹³⁾.

En los casos con compromiso ganglionar, la radioterapia puede ser aplicada posterior a la disección ganglionar, para disminuir el riesgo de recidiva regional. Sin embargo, diversos estudios no han probado la mejoría en la supervivencia global. Algunos autores han descrito tasas de recurrencia regional entre el 18 % versus 33%, al comparar grupos de pacientes que recibieron radioterapia y quienes tuvieron observación solamente, sin impacto en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia

global⁽¹³⁾. El mayor uso de la radioterapia ha sido como manejo paliativo de las metástasis a distancia. Es eficaz en el control de los síntomas como el dolor, el efecto de masa del tumor y los sangrados relacionados a la lesión y, particularmente útil en las metástasis cerebrales^(12,13). Aunque se ha discutido sobre la prescripción de esquemas con dosis hipofraccionados (>2Gy por sesión, usualmente 30Gy en 5 fracciones) o el fraccionamiento estándar (2Gy por día), faltan estudios prospectivos que establezcan diferencias en la eficacia. En un estudio prospectivo llevado a cabo en pacientes con fines paliativos, no se encontró diferencia entre las tasas de respuesta parcial o total en ambos grupos de pacientes. Sin embargo, si se ha reportado mayor toxicidad a mayores dosis por sesión administradas^(12,13). Con respecto al uso concomitante de interferón $\alpha 2b$ y radioterapia, las evidencias científicas muestran un aumento en la supervivencia libre de recaídas y supervivencia global. Algunos estudios en líneas celulares cancerosas, sugieren que el fármaco realza la radiosensibilidad celular, pero no hay evidencia clara de una mayor eficacia con la terapia combinada. Por el contrario, se ha descrito una elevación de los efectos adversos como mielitis, neuritis, afectación pulmonar, daño en tejidos

blandos, entre otros. La mayoría de la información proviene de estudios retrospectivos con heterogeneidad en el diseño^(2,12).

RESUMEN

El melanoma es un tumor maligno raro en la infancia. Constituye el cáncer de piel más frecuente en pacientes pediátricos y, ha mostrado un incremento en la incidencia anual en los últimos años. Diversos factores pronósticos se han descrito en niños, pero faltan estudios de mayor magnitud que permitan establecerlos con mayor claridad. En algunas publicaciones se han establecido diferencias significativas en relación a la edad, siendo el melanoma maligno de peor pronóstico en paciente pospuberales comparado con los prepuberales. Las características clínicas de lesiones pigmentarias en niños también pueden ser evaluadas con la regla del ABCD. Los tipos histológicos más frecuentes (al igual que en adultos) son el melanoma de extensión superficial y el tipo nodular, apareciendo con mayor frecuencia en el tórax y las extremidades. La biopsia del ganglio centinela es una herramienta específica, sensible y con valor pronóstico en los pacientes con melanoma de alto riesgo de enfermedad regional, definido por criterios histológicos.

El tratamiento de elección es la cirugía, pero la terapia sistémica y la radioterapia también juegan un papel importante dependiendo de la situación clínica y del estadio del tumor. El uso combinado de interferón y radioterapia, parece ser promisorio para aumentar la supervivencia global y el periodo libre de recaídas. Los pacientes tienen un riesgo de recidiva local, regional y a distancia, de acuerdo con el estadio inicial, por lo que es fundamental un seguimiento prolongado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Averbook BJ, Lee SJ, Delman KA, Gow KW, Zager JS, Sondak VK, et al. Pediatric Melanoma: Analysis of an International Registry. *Cancer*. 2013; 119 (22): 4012-4019.
2. Barker CA, Postow MA. Combinations of Radiation Therapy and Immunotherapy for Melanoma: A Review of Clinical Outcomes. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2014; 88 (5): 986-997.
3. Campillo JA, Cerezuela P, Chirlaque MD, De Torre C, Gómez C, López A et al. Melanoma: Guía Clínica Práctica. 2012.
4. Gaviria J, Niño C. Melanoma; Actualización en su enfoque y tratamiento. *Universitas médicas*. 2005; 46(3).
5. González S, Molgó L, Sáenz ML. Melanoma maligno de la piel en niños, estudio clínico-patológico de 18 casos (1976-2005), Pontificia Universidad Católica de Chile. *Dermatol Pediatr Lat*. 2005; 3(3): 210-215.

6. Gutiérrez RM, Cortés M. Confrontando al melanoma en el siglo XXI. *Med Cutan Iber Lat Am* 2007; 35 (1): 3-13.
7. Kirkwood JM, Jjukic D, Averbook BJ, Sender LS. Melanoma in Pediatric, Adolescent, and Young Adult Patients. *Semin Oncol*. 2009; 36(5): 419-431.
8. Larsen AK, Jensen MB, Krag C. Long-term Survival after Metastatic Childhood Melanoma. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2014; 2:e163.
9. Masloski J, Piat G, Luján A, De la Rosa J. Melanoma. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina*. 2008; 183.
10. Oliveria A. Riesgo de melanoma sobre nevos melanocíticos congénitos. *Arch. Argent. Dermatol*. 2012; 62: 211-218.
11. Paradela S, Fonseca S, Pita-Fernández S, Kantrow SM, Diwan AH, Herzog C et al. Prognostic Factors for Melanoma in Children and Adolescents. *Cancer* 2010;116:4334-44.
12. Rao NG, YU H, Trotti A, Sondak VK. The Role of Radiation Therapy in the Management of Cutaneous Melanoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2011; 20: 115-131.
13. Shi W. Role for Radiation Therapy in Melanoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015; 24: 323-335.
14. Wong JR, Harris JK, Rodriguez C, Johnson KJ. Incidence of Childhood and Adolescent Melanoma in the United States: 1973-2009. *Pediatrics* 2013; 131: 846-854.