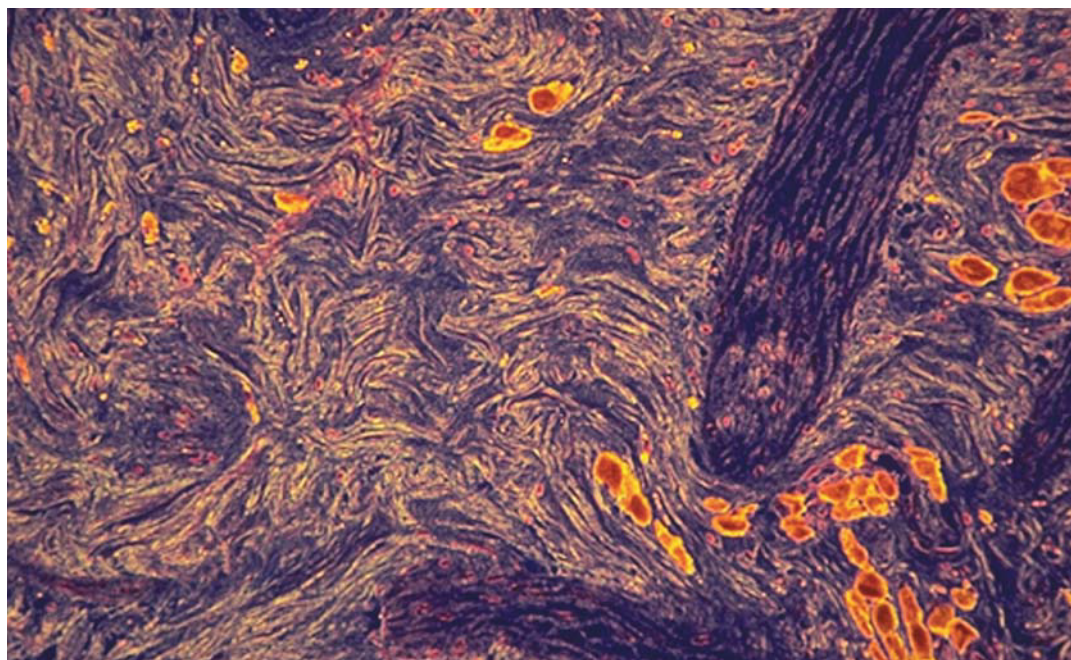


Melanoma

Detección y tratamiento de un tumor de gran incidencia



Son varias las circunstancias que hacen del melanoma una entidad de creciente interés en nuestro tiempo: se trata de un tumor de una gran malignidad, frecuente en pacientes jóvenes y cuya incidencia aumenta cada año en la mayoría de los países de nuestra área. En el presente trabajo se abordan las lesiones precursoras, los signos de sospecha, la clínica, el diagnóstico y el tratamiento del melanoma, así como los factores pronósticos establecidos por instituciones e investigadores.

El melanoma supone un problema sanitario que se va incrementando de forma progresiva. Se admite que, actualmente, 1 de cada 75 personas tiene el riesgo de presentar un melanoma durante su vida. Aunque la cirugía puede ser curativa en la fase inicial de la enfermedad, el pronóstico para los enfermos con metástasis a distancia es sombrío.

La incidencia del melanoma ha aumentado considerablemente en las últimas décadas. Estudios epidemiológicos demuestran que 1 de cada 84 estadounidenses nacidos en 1997 tendrá un melanoma durante su vida, un aumento del 1.800% desde 1930, y que en el año 2000, esta neoplasia afectó a 1 de cada 75 norteamericanos caucásicos. Al menos un 20% de los pacientes diagnosticados desarrollarán una enfermedad avanzada y morirán dentro de los 5 años de realizado el diagnóstico. Asimismo, se ha observado que el melanoma es la causa más importante de muerte por cáncer en mujeres estadounidenses entre los 25 y los 29 años de vida.

Las principales variables pronósticas que de forma más constante parecen influir en la supervivencia de los pacientes con melanoma primario de la piel son: el grosor del tumor, la presencia o no de ulceración, el patrón de crecimiento, el número de ganglios linfáticos regionales afectados, el número o sitio de las metástasis a distancia y la elevación de la LDH.

JOSÉ ANTONIO LOZANO

FARMACÉUTICO COMUNITARIO. MÁSTER EN INFORMACIÓN Y CONSEJO SANITARIO DESDE LA OFICINA DE FARMACIA.



Lesiones precursoras de melanoma

Los lentigos malignos son lesiones pigmentadas semejantes a efélides de gran tamaño, muy frecuentes en las áreas expuestas, especialmente en la cara de pacientes de edades medias o avanzadas. Pueden malignizarse y derivar en la variedad denominada lentigo maligno melanoma.

El riesgo de desarrollar un melanoma sobre un nevo melanocítico congénito de gran tamaño (más de 20 cm de diámetro) oscila en un 5-14% durante la vida, aunque, en la mayoría de los casos, suele suceder antes de la pubertad. El potencial de malignización de los nevos melanocíticos congénitos de tamaño pequeño e intermedio es mucho menor, aunque siempre superior al de los nevos melanocíticos adquiridos ordinarios.

El nevo melanocítico atípico es una variante de nevo melanocítico adquirido definida por unas características clínicas e histológicas peculiares. Se trata de una lesión, relativamente frecuente, presente en el 5% de la población de raza caucásica. Son lesiones de un tamaño mayor que los nevos melanocíticos adquiridos ordinarios, habitualmente de 6 mm o más, con un componente macular casi siempre presente. El componente papular, cuando existe, se ubica habitualmente en el centro de una mácula ovoide. Aunque sus contornos están bastante bien definidos globalmente, son difusos o irregulares en alguna porción de su perímetro y en su superficie acostumbra a mostrar un aspecto adoquinado. La pigmentación del nevo melanocítico es heterocroma y abarca un espectro que incluye tonos amarronados de distinta intensidad. Sin embargo, como norma, la coloración negra está ausente. Este perfil clínico se corresponde histológicamente con un desorden arquitectural que puede acompañarse de atipia citológica y de un infiltrado inflamatorio dérmico. Los nevos melanocíticos atípicos, además de precursores del melanoma, son marcadores para el desarrollo de melanoma *de novo* e indican una susceptibilidad individual aumentada resultante de la interacción de los efectos de la radiación ultravioleta, las características pigmentarias raciales y la capacidad reparativa del ADN. Este riesgo, tanto de malignización de los nevos preexistentes como de desarrollo de melanomas *de novo*, es pequeño en pacientes con nevos atípicos sin historia familiar o personal de melanoma (en torno al 5%), mientras que se aproxima al 100% en pacientes afectados del síndrome del nevo atípico familiar, en el que se combinan una historia familiar de melanomas y la presencia de un gran número (habitualmente más de 50) de nevos melanocíticos atípicos.

Otras lesiones melanocíticas, tales como los nevos melanocíticos adquiridos y los nevos azules, pueden comportarse excepcionalmente como precursores del melanoma. Los nevos melanocíticos adquiridos, lesiones pigmentarias de elevada prevalencia en la población general, presentan unas características clínicas distintas,

entre las que se citan simetría, uniformidad, regularidad de bordes y color y tamaño habitualmente inferior a 5 mm. El riesgo de transformación maligna de una lesión névica individual, aunque existente, es muy bajo. Sin embargo, sí parece existir una relación estadística entre el número de nevos melanocíticos adquiridos y riesgo de desarrollar un melanoma. Así, la presencia de 50 o más nevos melanocíticos incrementa el riesgo de presentar un melanoma en un 50%.

Signos de sospecha de melanoma

En la valoración de una lesión pigmentada, el perfil clínico que va a permitir sospechar la existencia de un melanoma incipiente, tanto cuando éste se superpone a una lesión pigmentada preexistente como cuando se desarrolla de nuevo, puede resumirse en la llamada regla del ABCD de las lesiones pigmentadas cutáneas:

- Asimetría.
- Bordes irregulares, geográficos o mal definidos.
- Color variado: presencia de tonalidades blancas, rosadas, amarronadas, grises o negras o la combinación de varias de éstas.
- Diámetro mayor de 6 mm.

Otros factores tales como la existencia de sintomatología asociada (dolor, prurito, quemazón) o la presencia de descamación, ulceración, sangrado, un halo hipocrómico circundante, o de pequeñas lesiones pigmentadas «satélites» apoyarán la sospecha de malignidad (tabla 1).

Tabla 1. Características del nevo malignizado

TIPO	CARACTERÍSTICAS
Irregularidad de los bordes	• Extendido • Mal definido
Diámetro	• Mayor de 5 mm • Crecimiento rápido
Textura	• Cambio • Erosión • Descamación • Ulceración • Hemorragia • Reblandecimiento • Secreción • Costra
Cambios sensoriales	• Picor • Escozor • Dolor
Aspecto	• Elevado



Tabla 2. Clínica del melanoma

TIPO	DISTRIBUCIÓN EN LA POBLACIÓN	LOCALIZACIÓN	EVOLUCIÓN	FRECUENCIA
Melanoma de extensión superficial	Edad media	Zonas cubiertas del sol	Más rápida que el lentigo maligno y más lenta que el nodular	70%
Melanoma lentigo maligno	Ancianos	Áreas descubiertas al sol: cara	Lenta	5-15%
Melanoma nodular	Edad media	Cualquiera	Rápida	8-12%
Melanoma lentiginoso acral	Frecuente en personas de raza negra y orientales	• Lecho ungüal, palma, planta • Variedad que afecta a las mucosas	Variable, según grosor y localización	10%

Clínica

Existen 4 formas clínicas principales y otros tipos de melanomas que no se ajustan a éstas (tabla 2).

Melanoma de extensión superficial

Resulta la forma más frecuente de presentación (70% de los casos). Se inicia como una mácula irregular de color variable que va del negro al marrón tostado, con áreas carnosas o hipocrómicas y muescas en la superficie. Evoluciona entre 1 y 5 años. Se inicia en forma de crecimiento radial y posteriormente presenta un crecimiento vertical del tumor, se hace infiltrante y evidencia áreas papulosas, nodulares o tumorales sobre las primitivas máculas.

Melanomas nodulares

Suele presentarse sobre piel sana, en edades medias de la vida. Tiene una historia de evolución corta. Se inicia en forma de una pápula de color negro, grisáceo, azulado o marrón que puede confundirse inicialmente con un nevo y que rápidamente se hace tumoral. El pronóstico suele ser infausto, ya que produce metástasis con más rapidez que en otras formas clínicas.

Melanoma lentiginoso acral

Se señalan frecuencias desde el 2 al 8% de los pacientes. Se presenta en forma de lesiones discrómicas, normalmente hiperocrómicas, que aparecen en el lecho de las uñas, palmas y plantas. Es una forma infrecuente en personas de origen caucásico, pero es típica en los orientales y en la raza negra.

Con frecuencia, por su localización, las lesiones evolucionan hacia la irritación, erosión y sobreinfección y se confunden con muchos otros procesos (verrugas, micosis). Una forma especial de melanoma lentiginoso acral es el que aparece en las mucosas. La localización vulvar y anorrectal son especialmente infaustas en su pronóstico.

Melanoma lentigo maligno

Se produce con una frecuencia del 5%, aproximadamente, sobre un lentigo maligno cuando éste, tras años de evolución, rompe la fase de crecimiento radial, pasa a un crecimiento vertical y adopta una forma tumoral.

Otras formas de melanoma

El melanoma amelanótico se presenta con una frecuencia del 1,8%. Se trata de una forma nodular que desde su inicio no desarrolla pigmentación, lo que da lugar a numerosos retrasos en el diagnóstico y se acompaña, por tanto, de un peor pronóstico.

El melanoma desmoplástico suele aparecer en ancianos, en la cara, a veces con historia previa de lentigo. Se trata de lesiones nodulares, carnosas, firmes o infiltradas que suelen confundirse con mucha frecuencia con lesiones benignas, lo que influye negativamente en su pronóstico.

Diagnóstico

El diagnóstico se fundamenta en la observación visual de la lesión, que deberá hacerse con lupa y medirse. Según los recursos materiales y la experiencia personal es muy interesante la realización de una exploración con epilumiscencia.

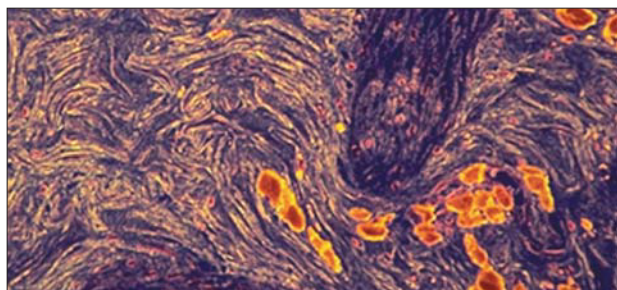
Los signos que sugieren la posibilidad de encontrarlos ante un melanoma se han resumido en una regla práctica que es el llamado ABCD del melanoma, que ya hemos expuesto anteriormente.

Otros criterios a considerar son la presencia de otros nevos en la periferia del primitivo, variaciones en el grosor en sus diferentes zonas o la presencia de zonas hemorrágicas. La relevancia de estas manifestaciones clínicas es evidente. En más del 70% de los melanomas se observan cambios en su tamaño y coloración. Es por

ello que estas características son útiles en las pruebas de detección y en campañas de educación sanitaria de la población.

Al paciente se le debe realizar una anamnesis completa con especial énfasis en la sintomatología sugestiva de enfermedad diseminada y en los antecedentes familiares y personales de melanoma y de exposiciones solares.

Esta fase inicial de diagnóstico se debe completar con una exploración física completa para detectar otros posibles melanomas acompañantes, evidencia de diseminación cutánea ganglionar regional o sistémica, así como una cuidadosa exploración neurológica. En el 90% de los pacientes que consultan por melanoma no se encuentran adenopatías palpables regionales con evidencias clínicas de enfermedad diseminada.



La biopsia, mediante el rasurado con aguja o curetaje, está especialmente contraindicada ante la sospecha de un melanoma por dificultar el diagnóstico histológico

El diagnóstico del melanoma exige, de forma inexcusable, el estudio histológico de la lesión. La biopsia debería efectuarse de forma escisional con extirpación elíptica del tumor con un margen de 0,5 a 1 cm en superficie y hasta la hipodermis profunda. Se puede realizar en ella, además del diagnóstico, el estudio histopronóstico del melanoma. El estudio del espesor tumoral y del grado de invasión a los distintos estratos cutáneos es esencial para determinar el pronóstico, así como también resulta interesante establecer otros factores como el índice mitótico, la presencia de ulceración y de regresión e infiltración linfocitaria.

La biopsia, mediante el rasurado con aguja o curetaje, está especialmente contraindicada ante la sospecha de un melanoma por dificultar el diagnóstico histológico.

Factores pronósticos

Múltiples estudios clínicos y patológicos han definido los factores pronósticos del melanoma. Según la clasificación del American Joint Cancer Committee (AJCC) de 1992, seguida en la mayoría de los ensayos terapéuticos, se define como estadios I y II a la enfermedad clínicamente localizada sin afección nodal. La afección ganglionar regional y la existencia de metástasis en tránsito se definen como estadio III, mientras que la enfermedad metastásica corresponde al estadio IV.

Sin embargo, además del estadiaje, existen otras variables de carácter clínico, histopatológico y biológico que han demostrado una gran importancia para determinar el pronóstico de la enfermedad.

Para el melanoma confinado a la piel, Clark et al fueron los primeros en proponer un peor pronóstico relacionado con un incremento en los grados de microinvasión en la dermis o el tejido subcutáneo. De esta forma, describieron los 5 grados de invasión de Clark (tabla 3). Poco después, Breslow encontró que la medida de crecimiento o grosor vertical del tumor era un mejor predictor. Desde entonces, muchos estudios han confirmado la importancia del grosor del tumor vertical (en milímetros) como el mejor indicador del pronóstico del melanoma confinado a la piel. Por ejemplo, la mayoría de los pacientes con lesiones en estadio I (lesiones < 0,75 mm de grosor) pueden tener períodos prolongados de supervivencia libres de enfermedad e inclusive curarse después del tratamiento, mientras que aquellos con lesiones de mayor grosor (> 4,00 mm) tienen mucha más probabilidad de morir de enfermedad metastásica. Los datos limitados sugieren que el melanoma *in situ* se asocia con un índice de supervivencia a los 5 años que alcanza el 100%.

Además del grosor del tumor, otros factores clínicos e histológicos afectan al pronóstico del melanoma localizado. El sitio anatómico es un factor importante: las lesiones ubicadas en el cuero cabelludo, manos y pies parecen tener un peor pronóstico. Asimismo, los pacientes de mayor edad y de sexo masculino tienen un peor pronóstico que los pacientes más jóvenes y de sexo femenino.

Los hallazgos histológicos con un pronóstico desfavorable incluyen un alto índice de actividad mitótica, la presencia de lesiones microscópicas satélites del tumor, crecimiento vertical, ulceración y el volumen del tumor.

Tabla 3. Clasificación de Clark

NIVEL	DESCRIPCIÓN
I	Invasión intraepidérmica
II	Invasión parcial de la dermis papilar
III	Invasión total de la dermis papilar
IV	Invasión de la dermis reticular
V	Invasión de la hipodermis



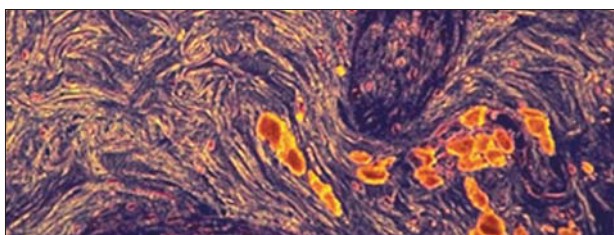
Tratamiento

Tratamiento quirúrgico

El único tratamiento que ha demostrado por sí solo una eficacia próxima al 100%, dependiendo del estadio evolutivo, es la cirugía. Por ello, es imprescindible realizarla según criterios establecidos ya consensuados:

- Se recomienda una escisión local con márgenes de 1 cm para las lesiones de espesor menor a 1 mm y de 2-3 cm para los de grosor intermedio (1-4 mm).
- Los pacientes con lesiones primarias de tamaño superior a 4 mm de grosor presentan un alto riesgo de metástasis y pueden aplicarse márgenes más pequeños de resección, puesto que no va a influir en la supervivencia.
- Parece que la disección ganglionar debe ser terapéutica (tan sólo justificada de entrada en estadio clínico III) y no profiláctica, aunque este tema resulta aún controvertido y existen opiniones distintas entre los diversos autores.

Los detractores de la linfadenectomía profiláctica opinan que se sometería a la mayoría de los pacientes (del orden de 68-88%) a una intervención quirúrgica con una morbilidad importante sin obtener ningún beneficio, y defienden la política de «esperar y ver», hasta que los ganglios linfáticos sean clínicamente palpables, momento en el que se realiza la linfadenectomía. No obstante, este enfoque se acompaña de una disminución en las tasas de supervivencia. Los autores que propugnan la técnica de la linfadenectomía profiláctica argumentan que con su realización se consiguen supervivencias superiores a las de la linfadenectomía terapéutica. Esta controversia genera la necesidad de



De los agentes terapéuticos utilizados, el más conocido es la dacarbazina con una tasa de respuesta del 15-25% en lo referente a evitar la progresión del proceso, pero la mayoría de estas respuestas son de corta duración y no logran aumentar la supervivencia

encontrar una prueba diagnóstica que permita seleccionar a los pacientes con melanoma en estadios I y II en los que esté indicada la linfadenectomía regional (por demostrarse infiltración tumoral en la biopsia ganglionar). El procedimiento que ha puesto luz en toda esta polémica es el estudio de la biopsia del ganglio centinela (ganglio que recibe un vaso linfático que llega directamente desde la lesión primaria). Mediante la práctica de una linfogammagrafía con tecnecio-99 se identifican, de forma preoperatoria, los territorios linfáticos de drenaje y, por tanto, con riesgo de albergar metástasis (mapa linfático). Posteriormente el acceso a este ganglio se realiza de una manera mucho más sencilla que lo que supondría el vaciamiento de todo el grupo ganglionar. Esto resultaría necesario en caso de mostrar la biopsia focos de micrometástasis.

Con la introducción de la linfogammagrafía y una sonda detectora de radioactividad, el índice de identificación del ganglio centinela oscila entre 97 y 100%, hecho que junto con la sencillez del procedimiento y el hecho de precisar sólo una pequeña incisión para localizar el ganglio ha provocado en los últimos años un incremento de esta técnica en los pacientes en estadio I y II del melanoma cutáneo.

Tratamiento adyuvante

No hay estudios concluyentes acerca del beneficio con la quimioterapia adyuvante en el melanoma cutáneo primario. Este tratamiento estaría indicado en pacientes con alto riesgo de recidiva o diseminación tras el tratamiento quirúrgico del tumor local: pacientes con melanoma con niveles de Clark > III, Breslow > 1,5 mm, enfermedad locorregional, estadios II-III y la enfermedad metastásica reseca en su totalidad.

De los agentes terapéuticos utilizados, el más conocido es la dacarbazina con una tasa de respuesta del 15-25% en lo referente a evitar la progresión del proceso, pero la mayoría de estas respuestas son de corta duración y no logran aumentar la supervivencia. No hay ventajas significativas con el uso del levamisol o con la BCG (bacilo de Calmette-Guérin) como inmunomoduladores frente a placebo en el tratamiento del melanoma avanzado.

La inmunoterapia con interleucina 2 y la linfocina *killer* activada (LAK) no ha dado resultados concluyentes. El interferón alfa es el agente biológico más estudiado y puede tener un importante papel en el tratamiento adyuvante de los melanomas de alto riesgo. A pesar de la toxicidad del tratamiento y la posibilidad de empeorar al suspenderlo.

Excepto para el lentigo maligno, la radioterapia sigue siendo de utilidad tan sólo como tratamiento paliativo o adyuvante a la cirugía, fundamentalmente en el caso de existir diseminación cerebral de la enfermedad.

El melanoma metastásico suele ser incurable y la supervivencia en los pacientes con metástasis viscerales



CONSEJOS DESDE LA FARMACIA

Melanoma y fotoprotección

Aunque el melanoma debe ser tratado exclusivamente en la consulta del médico especialista, el farmacéutico puede ofrecer a sus pacientes una serie de recomendaciones relacionadas con la fotoprotección:

- Evitar las circunstancias peligrosas, como la exposición al sol, especialmente los jóvenes y personas sometidas a mayor riesgo por su fenotipo.
- El hecho de usar un filtro solar que protege de las quemaduras no es excusa para permanecer al sol durante un tiempo excesivo.
- Los filtros solares, aun siendo imprescindibles y fundamentales, deberían acompañarse de otras medidas de fotoprotección, además de evitar la exposición de riesgo prolongada
- Aplicarse el factor de protección recomendado según el tipo de piel (tabla 4)
- Seguir las recomendaciones de uso de los filtros solares (tabla 5)

- Es útil tener en cuenta que un nevo es sospechoso de haber presentado un proceso de malignización cuando presenta alguno de estos signos: asimetría, irregularidad de los bordes, variaciones del color o un crecimiento rápido

Tabla 5. Recomendaciones de uso de los filtros solares

- Los niños menores de 3 años no deben exponerse directamente al sol y no es conveniente hacerlo en la franja horaria comprendida entre las 12 y las 4 de la tarde
- El filtro solar se aplicará media hora antes de la exposición al sol, con la piel limpia y seca. En casos de insolación elevada conviene utilizar una indumentaria adecuada que incluya unas gafas de sol y un sombrero
- El fotoprotector debe aplicarse de forma generosa sobre la piel
- Debe renovarse frecuentemente la aplicación (aproximadamente cada 2 horas) y cada vez que la persona se introduzca en el agua
- Incluso si nos encontramos en la sombra o el día está nublado, es necesario una protección adecuada (las nubes no bloquean el paso de los rayos ultravioleta)

Tabla 4. Fotoprotección según el fototipo cutáneo

FOTOTIPO	DESCRIPCIÓN	ÍNDICE DE PROTECCIÓN
I	Piel blanca (siempre se quema)	Superior a 15 (no debe exponerse al sol)
II	Piel blanca. Casi siempre se quema	Superior a 15
III	Piel blanca. Casi nunca se quema	Entre 8 y 15
IV	Piel blanca o marrón. Casi nunca se quema y se broncea	Entre 6 y 8
V	Piel marrón. Se quema raramente y se broncea intensamente	Entre 2 y 6
VI	Piel negra	Ninguno

es, generalmente, menor de un año. Por tanto, el objetivo del tratamiento es paliativo para mejorar la calidad del paciente. La escisión quirúrgica de una única metástasis en pulmón, o de una única metástasis cerebral accesible, también puede asociarse a una supervivencia prolongada. No obstante, con mayor frecuencia los enfermos presentan metástasis cerebrales múltiples que requieren la radioterapia y la administración de glucocorticoides. ■

Bibliografía general

- Carrascosa JM, Ferrándiz C. Diagnóstico precoz del melanoma. Claves prácticas para su reconocimiento clínico. *Jano* 1995;49(1143):95-7.
- Pimentel C, Vidal D, Valenzuela N, Puig L. Melanoma. *Prevención. Farmacia Profesional* 2001;15(5):88-94.
- Rivers JK. Melanoma. *Lancet* 1996;347:803-6.
- Vera M, Puig S, Martí R, Castel T. El uso de interferón alfa-2b en el melanoma. *Piel* 2001;16:405-10.
- Vilella R, Castel T. Vacunas en el tratamiento del melanoma: presente y futuro. *Piel* 2001;16:269-71.