

Clínica del melanoma

Clinical manifestations of melanoma

► Ana Mordoh

* Médica. Servicio de Dermatología
CEMIC (Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno)

Resumen

El melanoma es un tumor maligno originado en los melanocitos, cuya incidencia y mortalidad han aumentado en las últimas décadas. Sus factores de riesgo más importantes son la susceptibilidad genética relacionada con sensibilidad al sol (capacidad para broncearse y tendencia a las quemaduras) y con ciertos genes específicos; factores ambientales tales como la exposición a la radiación UV, latitud y una combinación de ambos, como la cantidad de nevos. Sus formas clínicas son: melanoma extensivo superficial (70%), nodular (15-30%), lentigo maligno (10-15%) y acrolentiginoso (5%). De todas las características histológicas, el espesor de Breslow (medido en mm desde la granulosa hasta el punto más profundo de penetración tumoral) es el predictor de supervivencia más importante. El tratamiento quirúrgico adecuado con 1 cm de margen en aquellos pacientes de bajo riesgo (Breslow < 1 mm) cura a más del 90% de los pacientes, por lo que la detección temprana es un importante objetivo en el manejo del melanoma.

Palabras clave: melanoma * características clínicas * factores de riesgo

Summary

Melanoma is a malignant tumor that originates in melanocytes and whose incidence and mortality have increased in the last decades. The most important risk factors are a genetic susceptibility related to sun sensitivity (having tanning capacity and being prone to sunburn) and with certain specific genes; environmental factors such as exposure to UV radiation, latitude and a combination of both such as the number of nevi. Its clinical forms are: superficial spreading melanoma (70%), nodular melanoma (15-30%), lentigo maligna melanoma (10-15%) and acral lentiginous melanoma (5%). Among all the histological characteristics, Breslow's depth (measured in mm from the granular layer of the epidermis to the deepest point of tumor invasion) is the most important predictor for progression free survival. An appropriate surgical treatment with 1-cm margin melanomas in low-risk patients (Breslow < 1 mm) cures over 90% of the patients. Thus, early detection of melanoma is an important goal in melanoma treatment.

Keywords: melanoma * clinical manifestations * risk factors

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Introducción

El melanoma es una neoplasia originada a partir de los melanocitos. Es una de las formas más comunes de cáncer en adultos jóvenes, y su incidencia y mortalidad han ido en aumento en las últimas décadas, por lo que representa un importante problema de salud pública.

Aproximadamente un quinto de los pacientes desarrollan enfermedad metastática, lo que lleva usualmente a la muerte. Sin embargo, la detección temprana y la extirpación adecuada curan a más del 90% de los pacientes de bajo riesgo (Breslow < 1 mm)(1).

Factores de riesgo

El reconocimiento de los factores de riesgo en melanoma es importante tanto para decisiones de salud pública como para el paciente individual.

La identificación de grupos de alto riesgo mejora la eficacia de los programas de salud pública, así como la identificación de individuos de riesgo influye en decisiones clínicas tales como umbral para la toma de biopsia, consejos sobre prevención y seguimiento clínico.

Factores genéticos

La susceptibilidad genética al melanoma se relaciona con la herencia de un genotipo de sensibilidad al sol (reconocida por color y tipo de piel, este último evaluado como habilidad para broncearse y susceptibilidad a las quemaduras solares) o con genes específicos de susceptibilidad al melanoma, que suelen reflejarse en la historia familiar de melanoma.

Si bien el término "melanoma familiar" ha sido definido de diversas formas en estudios epidemiológicos, en la práctica clínica, la historia familiar de melanoma en un pariente de 1° grado o en múltiples familiares más lejanos, debe ser considerada como una posible indicación de alta susceptibilidad genética.

Los tests para la detección de susceptibilidad genética en melanoma no están recomendados fuera de protocolos de investigación (2).

Factores ambientales

El factor de riesgo ambiental más importante es la excesiva exposición a la radiación UV en individuos de piel clara, por lo que la latitud es un riesgo agregado, siendo mayor cuanto más próximo al ecuador.

La exposición solar intermitente de alta intensidad en pieles no aclimatadas es un factor de riesgo mayor que la exposición solar acumulativa crónica (3). La primera está principalmente asociada a melanomas extensivos superficiales del tronco o miembros inferiores, y tienden a ocurrir en pacientes con nevos displásicos y/o aumento del número de nevos.

La forma clínica menos frecuente de lentigo maligno está asociada con daño solar crónico, tiende a ocurrir en individuos mayores y se asocia con la presencia de queratosis actínicas y lentigos solares (4).

Los patrones de edad de aparición de melanoma en estos dos subgrupos diferenciados de exposición solar también tienen sus rasgos particulares. La incidencia de melanoma en sitios con exposición solar intermitente aumenta con la edad, haciendo su pico entre los 30- 50 años, permaneciendo estable o declinando luego. El patrón de aparición de melanoma en piel crónicamente fotoexpuesta se caracteriza por un leve au-

mento de la incidencia hasta los 50 años, seguido por una rápida y sostenida elevación de la misma a partir de entonces.

El uso de camas solares también contribuye al riesgo de melanoma, aunque el análisis de su exacta contribución es difícil debido a la diversidad de fuentes de luz empleadas, así como la fuerte asociación entre su uso y la exposición solar al aire libre (5).

Factores fenotípicos que reflejan la interacción entre genes/ factores ambientales

Los factores de riesgo más importantes son aquellos que reflejan tanto la susceptibilidad genética como la exposición ambiental: nevos melanocíticos y efélides (pecas).

La evidencia actual sugiere que aquellos pacientes con aumento en el número de nevos melanocíticos benignos presentan un riesgo mayor de melanoma.

La presencia de nevos atípicos (displásicos) mayores de 0,5 cm de diámetro, oscuros o irregularmente pigmentados y bordes mal definidos, constituye un factor de riesgo mayor que la presencia de nevos comunes (6).

En grandes grupos poblacionales, la presencia de nevos atípicos es un marcador de riesgo moderado. En el caso menos frecuente de melanoma familiar/ síndrome del nevo displásico (definido como la presencia de nevos atípicos y dos o más familiares con melanoma) la prevalencia estimada de melanoma es del 85% a los 48 años (7).

En aquellos pacientes con historia personal de un melanoma previo, sin nevos atípicos, el riesgo de desarrollar un segundo melanoma primario es de aproximadamente 3-5%.

Las efélides (pecas) son otra manifestación fenotípica de exposición solar en individuos genéticamente susceptibles, y se asocian con un riesgo relativo 2/3 veces mayor de melanoma (8).

Tipos de melanoma primario

MELANOMA EXTENSIVO SUPERFICIAL

Es la forma más frecuente (70%) de melanoma en individuos de piel clara, es diagnosticado frecuentemente entre los 30-50 años. Si bien puede ocurrir en cualquier sitio, se ve usualmente en tronco en hombres y en miembros inferiores en mujeres. Puede ocurrir *de novo*, o sobre un nevo pre-existente.

Clínicamente se caracteriza por una mácula asintomática marrón o negra, con distintas tonalidades de color en la misma lesión, y bordes irregulares (indentaciones). Esta asimetría, ya sea de color o de contorno, es una de las claves para el diagnóstico temprano, aún en lesiones < 5 mm de diámetro.

Luego de una fase de lento crecimiento horizontal (radial) limitada a la epidermis o a la dermis papilar en forma focal, ocurre una rápida fase de crecimiento vertical, manifestada clínicamente como una sobre elevación de la lesión en forma de pápula o nódulo.

En algunas ocasiones puede observarse un fenómeno llamado regresión, producto de la interacción entre el sistema inmune del paciente y el tumor, manifestado como áreas grises, hipopigmentadas, dentro de la lesión.

MELANOMA NODULAR

Es el segundo tipo en frecuencia en individuos de piel clara (15-30%), siendo diagnosticado alrededor de la sexta década de la vida.

Si bien ocurre en cualquier sitio, es más frecuente en tronco, cabeza y cuello, así como en hombres.

Clínicamente se caracteriza por un nódulo negro, rojo o rosado, de aspecto polipoide o aframbuesado, ocasionalmente ulcerado, sangrante, con crecimiento rápido en el curso de meses. Se considera que esta forma clínica comienza *de novo* como un tumor en fase de crecimiento vertical, sin la fase previa de crecimiento radial que caracteriza a las otras formas clínicas. Al momento del diagnóstico suele tener un espesor mayor y un estadio más avanzado, lo que se asocia con peor pronóstico (2).

Su incidencia ha permanecido estable en décadas recientes (9).

LENTIGO MALIGNO MELANOMA

Representa una minoría (<15%), siendo diagnosticado en la séptima década de la vida.

Ocurre en piel crónicamente foto-dañada, más comúnmente en la cara, especialmente mejillas y nariz. Comienza usualmente como una mácula amarronada de crecimiento lento, con alguna variación de color y bordes irregulares indentados.

Se reserva el término de lentigo maligno a la forma *in situ* de este tipo de melanoma. Se cree que un 5% de los lentigos malignos progresan a melanomas invasores (lentigo maligno melanoma).

Dado que ocurren en pacientes con daño solar extenso, suelen ser clínicamente difíciles de diferenciar de los lentigos solares que también aparecen en este grupo de pacientes.

MELANOMA ACRO-LENTIGINOSO

Es una forma relativamente poco frecuente de melanoma (5-10%), diagnosticada frecuentemente en la séptima década de la vida. Ocurre típicamente en palmas, plantas y próximo al aparato ungueal.

En individuos de raza negra, representa el porcentaje más elevado de todos los melanomas (70%), y en asiáticos el 45%, como resultado de la escasez de melanomas relacionados con la radiación solar en estos grupos.

Clínicamente se presenta como una mácula marrón-negra asimétrica, con variación de color y bordes asimétricos. Cuando compromete la matriz ungueal puede presentarse como melanoniquia longitudinal o como una hiperpigmentación que se extiende hacia el hiponiquio, o hacia los pliegues laterales o proximal de la uña. Este diagnóstico debe ser tenido en cuenta en todas las bandas longitudinales pigmentadas >3 mm de ancho, en individuos de piel clara. En sujetos de raza negra, la prevalencia de bandas longitudinales es del 70% a los 30 años, aún así la irregularidad o ensanchamiento en el pigmento hace necesaria una biopsia de la matriz ungueal (10).

Un alto porcentaje de este subtipo es diagnosticado en estadios avanzados, debido posiblemente a la dificultad de diferenciarlos clínicamente de lesiones benignas o traumáticas que ocurren en estos sitios, y a un umbral más elevado para la toma biopsia.

Otras variedades clínicas

MELANOMA AMELANÓTICO

Afortunadamente la mayoría de los melanomas son pigmentados, lo que ayuda en el diagnóstico clínico. Se llaman amelanóticos aquellos melanomas que no tienen pigmentación clínica evidente. Las cuatro variedades clínico-patológicas descritas previamente pueden tener su correlato amelanótico.

Las variedades extensivo-superficial, nodular o lentigo maligno son en general biopsiadas con diagnóstico presuntivo de carcinoma basocelular, los acrolentiginosos son confundidos con verrugas plantares o carcinomas escamosos/verrugosos.

Esta variedad no difiere en cuanto a pronóstico o tratamiento de su correlato pigmentado.

PATOLOGÍA

La histopatología continúa siendo el *Gold-Standard* en el diagnóstico de melanoma.

Ha sido propuesto que el melanoma progresa en dos fases. La primera, llamada de crecimiento radial u horizontal, se caracteriza por un avance centrífugo de melanocitos neoplásicos dentro de la epidermis con infiltración de la dermis papilar en forma aislada o en pequeños nidos. La segunda fase de crecimiento vertical, se caracteriza por la presencia de nidos de melanocitos atípicos más grandes y citológicamente diferentes de su contrapartida intraepidérmica. Esta fase se asocia con la capacidad metastática del tumor (11).

Un típico melanoma es asimétrico y mal circunscripto, caracterizado por nidos de melanocitos intraepidérmicos, variables en forma y tamaño. Melanocitos atípicos aislados pueden estar presentes en todo el espesor de la epidermis (siempre sobre la unión dermo-epidérmica) hasta la capa córnea, y predominar sobre los nidos. Estos hallazgos definen un melanoma *in situ* (12).

A medida que el componente invasivo intradérmico progresa, pueden verse nidos de melanocitos atípicos que no disminuyen de tamaño a medida que descienden (ausencia de maduración vista en los nevos). Los cambios intraepidérmicos pueden extenderse lateralmente más allá del sitio de invasión dérmica.

Los nidos de melanocitos en la dermis pueden variar en forma, tamaño, y confluír en ocasiones. Puede observarse un infiltrado linfocitario. Los melanocitos neoplásicos muestran un amplio espectro morfológico que incluye formas redondeadas, poligonales, ahusadas, multinucleadas o dendríticas. Algunas características citológicas son más comunes en ciertas localizaciones, por ejemplo, el hallazgo de melanocitos atípicos con dendritas marcadamente elongadas es muy útil para el diagnóstico temprano de lesiones palmo-plantares (2).

La atipia melanocítica es definida por características nucleares tales como agrandamiento, variabilidad de tamaño nuclear, irregularidad de forma, basofilia/hipercromatismo, presencia de nucléolos prominentes y figuras mitóticas atípicas.

El lentigo maligno muestra como rasgos propios daño solar extenso, como atrofia epidérmica, aplanamiento de las crestas interpapilares y elastoidosis solar en dermis superior, así como poca tendencia a la diseminación pagetoide intraepidérmica, e invasión temprana de estructuras anexas como la vaina radicular externa de folículos pilosos.

MICROESTADIFICACIÓN

De todas las características del melanoma primario, el espesor de Breslow como medida de la profundidad de invasión, es el mejor predictor de sobrevida. El mismo se mide en milímetros desde la parte superior de la granulosa en la epidermis hasta el punto más profundo de penetración, usando un micrómetro ocular.

Otros rasgos histológicos tales como ulceración, número de mitosis/mm², nivel de invasión de Clark, regresión y presencia de linfocitos infiltrando el tumor también deben ser tenidos en cuenta.

INMUNOHISTOLOGÍA

Pese a que la mayoría de los melanomas son diagnosticados sólo con la histología, en ciertos casos (melanoma de células fusiformes, amelanótico o metastático) la inmunohistoquímica es una herramienta auxiliar útil para el diagnóstico.

Los anticuerpos contra proteínas específicas de melanocitos/melanogénesis como gp100/HMB45, Melan-A/MART-1, tirosinasa y proteína tipo 1 y 2 relacionada a tirosinasa (TyrP1/2) y Mitf son útiles para identificar tumores de estirpe melanocítica, para visualizar la extensión completa en el melanoma primario o para identificar células aisladas de melanoma en biopsias de ganglio centinela (13).

S-100, una proteína ligadora de calcio, tiene alta sensibilidad para melanocitos y melanoma, aunque también es expresada en células de Langerhans, células de Schwann, glándulas ecrinas, condrocitos y tejido adiposo.

HMB45 reconoce la glicoproteína gp100 específica de los melanosomas, es muy específica para melanocitos y células nevícas, pero su utilidad es limitada por su patrón de tinción heterogéneo y su limitada sensibilidad, con falsos negativos hasta del 35%. Asimismo, los antígenos específicos de diferenciación como tirosinasa y Melan-A/MART-1 tienen limitada sensibilidad (2).

En ocasiones se agregan al paneo anticuerpos para citoqueratinas para excluir tumores de estirpe epitelial. El uso de anticuerpos combinados mejora la sensibilidad y la especificidad de la técnica.

ESTADIFICACIÓN

El uso de la técnica de biopsia del ganglio centinela aumentó considerablemente la sensibilidad en la detección de micrometástasis ganglionares, por lo que resultó necesario revisar el esquema de estadificación usado hasta entonces.

La biopsia del ganglio centinela (BGC) descansa en el concepto de que la progresión de la enfermedad metastática respecta cierto orden: hacia el sistema linfático primero, diseminándose por vía hemática a distancia luego. El primer ganglio linfático en el cual las células tumorales pueden metastatizar a través del sistema linfático es el ganglio centinela (usualmente uno o dos ganglios), con lo que un ganglio centinela negativo para células tumorales puede predecir con relativa certeza la ausencia de enfermedad metastática en el resto del territorio ganglionar al que pertenece.

Técnicamente, consiste en la inyección en la piel que rodea el melanoma primario de un radiocoloide (tecnecio ⁹⁹) junto con un colorante azul, y en la detección del ganglio centinela, guiada por el colorante y por un contador de cámara gamma manual, que ayudan a identificar el ganglio más teñido por el

colorante y más "caliente" en cuanto a la emisión de radioactividad. Este ganglio es resecado, y evaluado para la presencia de metástasis con hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica (S100, HMB45), y en caso de ser positivo, se realiza una extirpación completa de todo el territorio ganglionar.

Esta técnica se utiliza en todo melanoma primario con Breslow ≥ 1 mm, ante la presencia de ulceración o regresión en el tumor primario, independientemente del Breslow, y en ocasiones con Breslow ≤ 1 mm, pero niveles de invasión importantes que comprometen dermis reticular o hipodermis, lo que se ve en ciertas localizaciones anatómicas como párpados o escroto (14).

La evidencia disponible hasta el momento indica que la BGC es el factor independiente pronóstico (sobrevida) más poderoso, permitiendo además una estadificación apropiada, lo que influye en decisiones terapéuticas como uso de tratamientos adyuvantes (15).

La estadificación actualmente en uso es la versión final de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* del 2000, que será resumida aquí en forma sintética (16).

La clasificación TNM se refiere a:

- **T** (espesor del tumor, Breslow), T₁ ≤ 1 mm, T₂ 1-2 mm, T₃ 2-4 mm, T₄ >4 mm; subdividiéndose en todos los casos en **a** (sin ulceración) y en **b** (con ulceración)
- **N** (número de ganglios positivos), N₁ 1 ganglio, N₂ 2-3 ganglios, N₃ 4 o más, subdividiéndose todos en **a** (micrometástasis), **b** (macrometástasis), **c** (satelitis o metástasis en tránsito, las primeras a menos de 2 cm del tumor primario, las últimas más alejadas pero no próximas a los ganglios)
- **M** (metástasis a distancia); Mo sin metástasis, M₁ con metástasis.

Los estadios están conformados por distintas combinaciones del TNM, y están claramente relacionados con la sobrevida (S) a 5 años expresada en porcentaje.

Resumiendo lo más relevante, se tiene:

- IA: T₁a, No, Mo, S 95%
- IB: T₁b, T₂ a, No, Mo, S 90%
- IIA: T₂ b, T₃ a, No, Mo, S 78%
- IIB: T₃ b, T₄ a, No, Mo, S 65%
- IIC: T₄ b, No, Mo, S 45%
- III: cualquier T, N_{1,2,3}, Mo, S 26-66%
- IV: cualquier T, cualquier N, M₁, S 7.5-11%

CORRESPONDENCIA

ANA MORDOH

Pelliza 999. B1636FCI. Pcia de Buenos Aires

E-mail: ana.mordoh@gmail.com

Referencias bibliográficas

1. Lens MB, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2004; 150: 179-85.
2. Nestle F, Halpern A. Melanoma. In: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatology*. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008; p1745-69.

3. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Bayle P, *et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005; 41: 45-60.
4. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic nevi, solar keratosis, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 806-12.
5. Autier P. Perspectives in melanoma prevention: the case of sunbeds. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2367-76.
6. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, *et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005; 41: 28-44.
7. Goldstein AM, Fraser MC, Clark WH, Tucker MA. Age at diagnosis and transmission of invasive melanoma in 23 families with cutaneous malignant melanoma/dysplastic nevi. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1385-90.
8. Evans RD, Kopf AW, Lew RA, Rigel DS, Bart RS, Friedman RJ, *et al.* Risks factors for the development of malignant melanoma: I: Review of case-control studies. *J Dermatol Surg Oncol* 1988; 14: 393-408.
9. Demierre MF, Chung C, Miller DR, Geller AC, *et al.* Early detection of thick melanomas in the United States: beware of the nodular subtype. *Arch Dermatol* 2005; 141: 745-50.
10. Leyden JJ, Spott DA, Goldschmidt H. Diffuse and banded melanin pigmentation in nails. *Arch Dermatol* 1972; 105: 548-50.
11. Clemente C, Cook M, Ruiter D, Mihm M. Histopathologic diagnosis of melanoma. In: World Health Organization Melanoma Programme Publications, Number 5. Milan: Trezzano SN; 2001.
12. Ackerman A, Cerroni L, Kerl H. Pitfalls in Histopathologic diagnosis of Malignant Melanoma. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994.
13. Carlson J, Ross J, Slominski A, Lenette G, Mysliborski J, Hill J, *et al.* Molecular diagnostics in melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 743-75.
14. Balch CM, Morton D, Gershenwald J, Mc Masters KM, Nieweg OE, Powell B, *et al.* Sentinel node biopsy and standard of care for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 872-5.
15. Johnson T, Sondak V, Bichakjian C, Sabel MS. The role of sentinel lymph node biopsy for melanoma: Evidence assessment. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 19-27.
16. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, *et al.* Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3635-48.

Fecha de aceptación del trabajo: 25 de septiembre de 2009