

# Melanoma Cutáneo

## Guía Clínica Práctica

### Editores

Jorge Martínez Escribano

Antonio Piñero Madrona

Carlos de Torre Minguela

José Manuel Ródenas López





# **Melanoma Cutáneo** Guía Clínica Práctica

Edita: Consejería de Sanidad y Política Social  
Servicio Murciano de Salud

*Jorge Martínez Escribano*  
*Antonio Piñero Madrona*  
*Carlos de Torre Minguela*  
*José Manuel Ródenas López*

Diseño: Publicidad líquida

Depósito Legal: MU-233-2012

ISBN: 978-84-96994-69-0



## Índice de Autores

### **JOSÉ ANTONIO CAMPILLO MARQUINA**

Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

### **PABLO CEREZUELA FUENTES**

Servicio de Oncología. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena.

### **MARÍA DOLORES CHIRLAQUE LÓPEZ**

Servicio de Epidemiología, Consejería de Sanidad y Política Social, Murcia. Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

### **CARLOS DE TORRE MINGUELA**

Unidad de Investigación. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

### **CARMEN GÓMEZ COLLDEFORS**

Psicóloga de la AECC. Servicio de Oncología Médica. Hospital Univ. Virgen de la Arrixaca. Murcia.

### **ÁNGEL LÓPEZ ÁVILA**

Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario Santa María del Rosell. Cartagena.

### **MARÍA JOSÉ LÓPEZ POVEDA**

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

### **JOSÉ ANTONIO MACÍAS CERROLAZA**

Servicio de Oncología. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

### **ENRIQUE MARTÍNEZ BARBA**

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

**JORGE MARTÍNEZ ESCRIBANO**

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

**ALFREDO MINGUELA PURAS**

Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

**CARMEN NAVARRO SÁNCHEZ**

Servicio de Epidemiología, Consejería de Sanidad y Política Social, Murcia. Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Departamento de Ciencias Socio-sanitarias, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia

**SEBASTIÁN ORTÍZ REINA**

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Santa María del Rosell. Cartagena.

**ANTONIO PIÑERO MADRONA**

Servicio de Cirugía. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

**MARIANO PORRAS MARTÍNEZ**

Servicio de Radioterapia. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

**ANTONIO RAMÍREZ ANDREO**

Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.

**JOSÉ MANUEL RÓDENAS LÓPEZ**

Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

**INMACULADA VIDAL ABARCA**

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

## Índice de Capítulos

PRESENTACIÓN.....	11
PREFACIO.....	15
EPIDEMIOLOGÍA DEL MELANOMA CUTÁNEO EN LA REGIÓN DE MURCIA .....	19
FACTORES DE RIESGO. MELANOMA FAMILIAR.....	27
PREVENCIÓN. IDENTIFICACIÓN Y MANEJO DE LOS INDIVIDUOS DE RIESGO...	35
DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN .....	43
ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL MELANOMA CUTÁNEO.....	51
MANEJO QUIRÚRGICO DEL MELANOMA.....	59
ESTUDIO DE EXTENSIÓN Y SEGUIMIENTO .....	65
TRATAMIENTO ADYUVANTE Y DE LA ENFERMEDAD DISEMINADA. ....	73
MELANOMA EN EL EMBARAZO. ....	81
MELANOMA EN NIÑOS.....	87
INMUNOLOGÍA Y MELANOMA.....	93
FACTORES PSICOSOCIALES. CUIDADOS PALIATIVOS. ENFOQUE MULTIDISCIPLINARIO. ....	101

<b>GUÍA DE CONSULTA RÁPIDA (2012)</b> .....	108
Factores de riesgo .....	109
Grupos de riesgo .....	110
Prevención del melanoma .....	111
Márgenes quirúrgicos recomendados.....	112
Indicaciones de la biopsia de ganglio centinela .....	112
Modelo de protocolo patológico para melanoma cutáneo. ....	113
Clasificación TNM (AJCC) .....	115
Estadificación TNM (AJCC) .....	116
Seguimiento.....	117
Indicaciones de tratamiento adyuvante con inmunoterapia.....	119
Indicaciones de radioterapia adyuvante .....	120
Manejo quirúrgico de las metástasis.....	121



## Presentación

***Prof<sup>a</sup>. Dra. Carmen Brufau Redondo***

Profesora titular de Dermatología de la Universidad de Murcia, vinculada como Jefe de Sección de Dermatología en el Hospital General Universitario Reina Sofía

Presidenta de la Sección Murciana de la AEDV

***Dr. José Francisco Frías Iniesta***

Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

Vicepresidente de la Sección Murciana de la AEDV

El melanoma cutáneo, sin ser el más frecuente de los tumores de la piel, es el que lleva a la muerte a casi dos terceras partes de los pacientes con cáncer cutáneo, lo que pone de manifiesto su gran agresividad potencial. Su frecuencia aumenta en todo el mundo, y también en la Región de Murcia, donde su incidencia es de las más elevadas de España. Sin embargo la mortalidad por melanoma está estabilizada o crece a un ritmo inferior debido a su mejor diagnóstico en fases iniciales, en las que puede ser curado mediante cirugía dermatológica. La enfermedad avanzada, por el contrario, continua planteando grandes retos que deben ser abordados con el máximo rigor.

La idea de realizar esta guía surgió en el seno de la Sección Murciana de la Academia Española de Dermatología y Venereología (SM-AEDV), de la necesidad de revisar los conocimientos actuales sobre el melanoma maligno y establecer una guía de actuación que unifique los criterios para el manejo actual del melanoma por parte de todos los especialistas de nuestra Región, involucrados en el diagnóstico, tratamiento y prevención del mismo. La idea se presentó en la IV Reunión de la SM-AEDV celebrada en Lorca en Octubre de 2007 y fue acogida con entusiasmo por los académicos murcianos, quienes nombraron una comisión de dermatólogos con el fin de confeccionarla. Desde entonces se han ido incorporando otros profesionales de especialidades distintas a la dermatología, pero igualmente interesados en el melanoma, que han formado un equipo interdisciplinar con representación de anatomía patológica, cirugía, dermatología, epidemiología, inmunología, medicina nuclear, oncología, psicología, radioterapia, procedentes de distintos hospitales de la región y coordinados por la unidad de investigación. El resultado es el que tenemos

ahora la satisfacción de presentar, que ha merecido el Aval de la Academia Española de Dermatología y Venereología y se edita con la colaboración del Servicio Murciano de Salud, que han entendido la importancia de la iniciativa y la calidad del resultado.

Entre todos se pone a disposición de los médicos murcianos este documento claro, conciso y actualizado, que será de extraordinaria utilidad para todos los que se ocupan de los pacientes con melanoma en algún momento de la evolución de la enfermedad, incluyendo al médico de atención primaria, que es quien reconoce el tumor en primera instancia y lo remite al dermatólogo para su diagnóstico definitivo y tratamiento. Esperamos que contribuya a mejorar la atención que prestamos a nuestros pacientes e incrementar sus posibilidades de curación.

Por último queremos agradecer y felicitar a todos los autores de esta Guía, y especialmente a los Editores de la misma, Jorge Martínez Escribano, Antonio Piñero Madrona, Carlos de Torre Minguela y José Manuel Ródenas López, sin cuyo trabajo, dedicación y entusiasmo no hubiera sido posible que llegara a término.



## Prefacio

***Dr. Agustín Navarrete Montoya***

Jefe de Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario "Virgen de la Arrixaca"  
Presidente de la AECC de la Región de Murcia

Hoy, el melanoma, es un tema clínico de gran actualidad debido, sobre todo, a ser un tumor altamente emergente, con un incremento significativo de su incidencia, de indudable relación con factores etiológicos prevenibles y a que, su detección, tratamiento y, por tanto su curación, dependen en gran medida de la información que de él tiene la sociedad en general, y el personal sanitario implicado en sus cuidados en particular. Además de lo anterior, el melanoma puede considerarse paradigma de una situación que es común a la mayoría de las patologías oncológicas en la actualidad: el hecho de que para su adecuado manejo sea imprescindible un enfoque multidisciplinar, con la colaboración y el trabajo interdependiente entre profesionales de diversas especialidades médicas.

En este contexto, la interrelación entre estos profesionales precisa de herramientas que propicien una forma eficaz y eficiente de trabajo, no sólo buscando un resultado satisfactorio sino con un adecuado uso de los recursos disponibles en el sistema sanitario en el que nos movemos. De entre de estas herramientas debemos destacar la constitución de comités interdisciplinarios que, con sus reuniones periódicas, permitan la discusión de los diversos casos clínicos, en especial los más complejos, y consensuar con su experiencia progresiva, el diseño de vías clínicas específicas que faciliten la asistencia a los pacientes. También es importante la elaboración de Guías Clínicas que actualicen y resuman el estado del arte en cada patología. Con ello se logra destacar la información esencial sobre un determinado tema en una época en la que, de forma cada vez más importante e incluso podría decirse que agobiante, asistimos a una oleada creciente de información científica y divulgativa propi-

ciada por los importantes avances técnicos y tecnológicos y por los no menos importantes progresos de las ciencias de la información. Estos documentos presentan, por tanto, una función de especial interés al permitir seleccionar aquella información fundamental, esencial, aquella que queda sancionada con el tiempo, separándola de datos y conocimientos surgidos de investigaciones recientes que carecen de la validación por la experiencia continuada.

No deben considerarse tan solo instrumentos de la divulgación del conocimiento sobre un tema en concreto y, frente a las campañas de información y concienciación por y para la sociedad, que son fundamentales para la prevención de las enfermedades, las Guías Clínicas deben permitir a los profesionales sanitarios aplicar sus conocimientos a la asistencia de estos pacientes, llevando a un diagnóstico precoz que permita el tratamiento de casos poco avanzados y, por tanto, con un mejor, pronóstico, pero también a un uso comedido y adecuado de las diferentes técnicas diagnósticas y de tratamiento, logrando mejores resultados y evitando molestias y efectos secundarios innecesarios.

Creo, por tanto que queda más que justificada la utilidad de esta Guía y, por todo lo anterior, creo que es importante disponer de un documento como el que se nos presenta: una Guía Clínica del Melanoma propia de nuestro medio, de la Región de Murcia. En este sentido, el trabajo realizado por los autores de la Guía y el interés y el compromiso para disminuir la mortalidad por melanoma en la Región de Murcia son motivo de elogio y de agradecimiento por parte de todos los profesionales que nos dedicamos al tratamiento del melanoma.



# Epidemiología del Melanoma Cutáneo en la Región de Murcia

***Carmen Navarro Sánchez y María Dolores Chirlaque López***

## Introducción

La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) ha estimado que en 2008 se diagnosticaron en el mundo 199.627 nuevos casos de melanoma cutáneo, de los cuales 3.602 ocurrieron en España, lo que representa una tasa anual ajustada por edad de 2,8 y 5,2 por cien mil habitantes, respectivamente. Globalmente, el melanoma cutáneo no es un tumor muy frecuente, representa el 1,6% del total de los cánceres que se diagnostican en el mundo, con diferencias muy notables entre países de alta y baja renta. El 80% de casos ocurren en América del Norte, Australia, Nueva Zelanda y Europa, siendo en algunos países como Australia y Nueva Zelanda el segundo cáncer con mayor incidencia. En España, solo en las mujeres aparece entre los diez cánceres más frecuentes.

En Europa la incidencia suele ser más alta en las mujeres frente a Estados Unidos y Australia en que los hombres presentan mayores tasas de incidencia. En España, también es más frecuente en las mujeres, 5,6 frente a 4,8 por cien mil en hombres. Un reciente estudio realizado en Cataluña muestra que este cáncer es el que ha experimentado el mayor incremento en los últimos veinte años, particularmente en las mujeres.

El melanoma es uno de los tumores malignos con una mayor supervivencia. Según el estudio EURO CARE-4, que ha analizado los datos de 83 registros de cáncer de población de 22 países europeos, la supervivencia relativa de los pacientes con melanoma maligno a los cinco años del diagnóstico es del 81,6%, con poca variabilidad entre países.

## Registro de Cáncer de Murcia

Los datos sobre incidencia utilizados en este capítulo proceden del Registro de Cáncer de Murcia (RCM). El RCM es un registro de ámbito poblacional que identifica, clasifica, codifica y analiza todos los casos nuevos de cáncer diagnosticados en las personas residentes en la región desde 1982. Sus indicadores de exhaustividad y validez cumplen con los estándares de calidad de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC/OMS) que incluye los resultados del RCM en la publicación periódica *Cancer in Five Continents*.

## Incidencia y tendencia

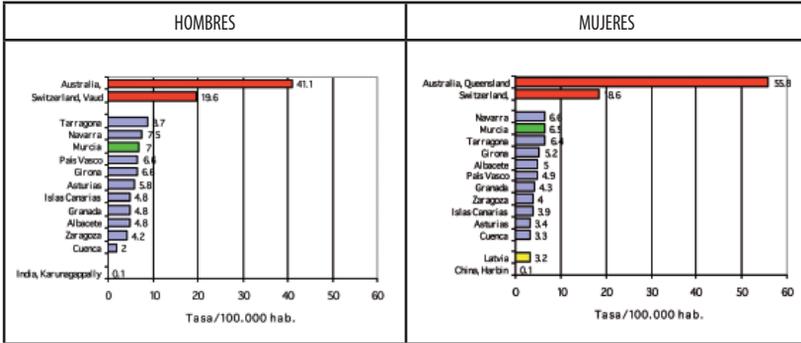
En la Región de Murcia se diagnosticaron 1402 nuevos casos de melanoma cutáneo (CIEO-3: topografía C44; morfología 8720-8790) entre 1983 y 2003, de los cuales el 58% ocurrieron en mujeres y menos del 1% en menores de 15 años. Los melanomas de la piel representaron el 92,6% de todos los melanomas registrados, el 4% fueron oculares y el resto de mucosas. La tasa de incidencia de melanoma cutáneo en el último cuatrienio fue de 10,5 y 7,9 por cada 100.000 mujeres y hombres, respectivamente (Tabla 1.1). Comparando las tasas ajustadas por edad a la población europea estándar, el riesgo de padecer un melanoma es un 21% mayor en las mujeres que en los hombres de la Región. La incidencia en Murcia se encuentra entre las más elevadas de las registradas en España, ocupando la segunda posición en hombres y la tercera en las mujeres, aunque muy alejada de las tasas más altas europeas o mundiales (Figura 1.1).

Tabla 1.1. Melanoma cutáneo. Número de casos, tasas brutas y ajustadas (población europea estándar) por 100.000 habitantes, por periodo y sexo. Región de Murcia 1983-2003.

Periodo	Nº Casos	Hombres	Mujeres	Tasa Bruta Hombres	Tasa Bruta Mujeres	Tasa ajustada Hombres	Tasa ajustada Mujeres
1983-1987	133	56	77	2,3	3	2,7	3,1
1988-1991	188	76	112	3,7	5,3	4,2	5,5
1992-1995	243	93	150	4,4	6,9	4,7	6,7
1996-1999	385	164	221	7,4	9,8	7,8	9,2
2000-2003	453	195	258	7,9	10,5	8	9,7

Fuente: Registro de Cáncer de Murcia. Servicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad y Política Social

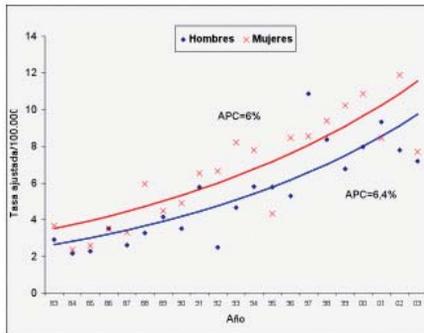
Figura 1.1. Melanoma cutáneo. Incidencia ajustada por edad (población mundial) por 100.000 habitantes. Registros españoles y máximo y mínimo europeo y mundial. 1998-2002.



Fuente: Cancer Incidente in Five Continents vol IX; Elaboración: Registro de Cáncer de Murcia

La incidencia de melanoma cutáneo ha aumentado en los veintiún años estudiados, tanto en las mujeres como en los hombres, siendo uno de los tumores malignos que ha experimentado una tendencia ascendente más marcada en la región, con una tasa de aumento anual muy semejante en mujeres y en hombres, del 6,4% y 6,0%, respectivamente (Figura 1.2).

Figura 1.2. Melanoma cutáneo. Tasa ajustada por edad (población europea estándar) por año y sexo. Región de Murcia 1983-2003.



APC: Porcentaje de cambio anual

Fuente: Registro de Cáncer de Murcia. Servicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad y Política Social

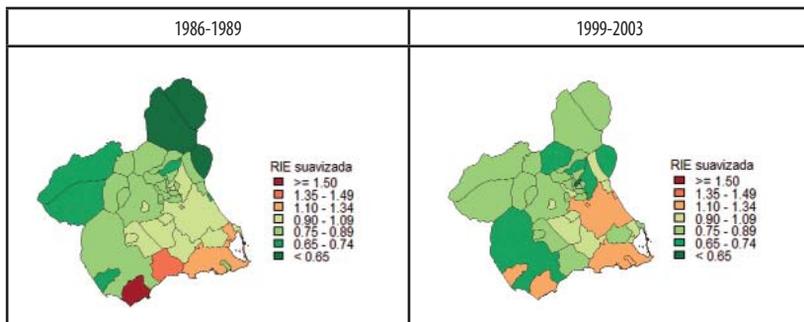
## Mortalidad

El melanoma es el tumor maligno de la piel menos frecuente pero es el responsable de más mortalidad. En la región de Murcia el 61% de las muertes por cáncer de piel se deben al melanoma. El promedio de muertes por esta causa en la Región en el último decenio es de 24 cada año, el 47% en mujeres. La tasa de mortalidad en 2008 fue similar en hombres y mujeres, 1,94 y 1,99 por cien mil habitantes respectivamente.

## Incidencia por municipios

Como era esperable por la distribución de la población, los municipios con mayor número de casos son Murcia y Cartagena, que en los últimos ocho años han registrado 296 (35%) y 163 (19%) casos respectivamente, seguidos de Lorca (37 casos, 4%) y Águilas (32 casos, 4%). Para representar el patrón geográfico por municipios se ha calculado la Razón de Incidencia Estandarizada (RIE), que representa el mayor o menor riesgo de un municipio respecto a la media regional ajustando por edad, y se ha suavizado por técnicas bayesianas para reflejar más adecuadamente el patrón espacial. En la Figura 1.3 se aprecia que el riesgo de melanoma es más bajo en las áreas del Altiplano, Noroeste y Vega del Segura y más alto en algunos municipios de las áreas de Cartagena y Lorca y en el municipio de Murcia. Solo en Cartagena y Águilas este exceso de riesgo sobre el conjunto de la región es estadísticamente significativo.

Figura 1.3. Melanoma cutáneo. Razón de Incidencia Estandarizada suavizada por municipios. Región de Murcia. 1986-1989 y 1999-2003.



Fuente: Registro de Cáncer de Murcia. Servicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad y Política Social

## Supervivencia

La supervivencia poblacional únicamente puede ser obtenida en regiones donde existe un registro de cáncer de base poblacional, como es el caso de la Región de Murcia. La supervivencia poblacional suele ser más baja que la supervivencia calculada en series de casos hospitalarios o ensayos clínicos, debido a que incluye pacientes que no han sido ingresados o no son elegibles para ensayos clínicos. Se ha obtenido la supervivencia observada y la supervivencia relativa. La supervivencia observada es la supervivencia de la cohorte teniendo en cuenta el tiempo de seguimiento del individuo y si éste ha fallecido o no. La relativa es la razón (en %) entre de la supervivencia observada y la esperada a partir de la mortalidad observada en la zona geográfica de la que proceden.

En la Región de Murcia, la supervivencia observada a los 5 años del diagnóstico de los pacientes con melanoma en el periodo 2000-2003 fue de 76,5%, correspondiendo un 81,5% (IC 75,7-86,0) a mujeres y un 70,6% (IC 63,5-76,5) a varones. La supervivencia relativa fue de 86,8% (IC 82,1-90,4), siendo en mujeres de un 89,9% (IC 83,7-93,8) y en hombres de un 82,8% (IC 74,7-88,5). La mayor supervivencia de las mujeres se ha observado tanto en Europa como en España y en todos los grupos de edad. Comparada con la media europea y la de los registros españoles, la supervivencia en Murcia fue ligeramente superior, aunque sin alcanzar significación estadística.

## Melanoma in situ

En la Región de Murcia en el periodo comprendido entre 1983-2003 se diagnosticaron 158 melanomas in situ. De éstos, el 44,3% se localizaron en la piel de la cara.

## Conclusiones

La incidencia del melanoma cutáneo en la Región de Murcia, como en poblaciones caucásicas de todo el mundo, tiene una tendencia ascendente importante y se encuentra entre las más altas de las áreas geográficas españolas que disponen de registros de cáncer de población. Aunque es el tumor de piel menos frecuente, es la causa de casi dos terceras partes de las muertes por cáncer de piel. El melanoma se presenta predominantemente en adultos y es

ligeramente más frecuente en mujeres. Los municipios de Águilas y Cartagena muestran un exceso de riesgo respecto a la media de la región. La supervivencia relativa a los 5 años de pacientes con melanoma cutáneo en la Región de Murcia es superior al 85%.

### **Bibliografía recomendada**

**Berrino F, De AR, Sant M, et al.** Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EUROCARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007; 8:773-83.

**Chirlaque MD, Salmeron D, Ardanaz E, et al.** Cancer survival in Spain: estimate for nine major cancers. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 3:iii21-iii29.

**Cirera LI, Martinez C, Madrigal E et al.** Estadísticas Básicas de Mortalidad de la Región de Murcia 2008. Murcia: Consejería de Sanidad y Consumo y Consejería de Economía y Hacienda de la Región de Murcia, 2010.

**Ferlay J, Shin HR, Bray F et al.** Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;46:765-81.

**Marcos-Gragera R, Vilar-Coromina N, Galceran J, et al.** Rising trends in incidence of cutaneous malignant melanoma and their future projections in Catalonia, Spain: increasing impact or future epidemic? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:1083-8.

**Navarro C, Martos C, Ardanaz E, et al.** Population-based cancer registries in Spain and their role in cancer control. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 3:iii3-13.



## Factores de riesgo. Melanoma familiar

*Carlos de Torre Minguela, José Manuel Ródenas López*

## Introducción

Como en todos los tumores malignos, el conocimiento de los factores de riesgo etiopatogénicos permite no sólo explicar sus mecanismos de producción, sino prevenir potencialmente su aparición al evitarlos. En el caso concreto del melanoma se pueden distinguir una serie de factores de riesgo y la condición hereditaria que se da en el melanoma familiar.

## Factores de riesgo

### Exposición solar:

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) establece en 1992 que la exposición solar es el factor de riesgo más importante en el melanoma cutáneo. La asociación entre la radiación ultravioleta (UV) y el melanoma es fuertemente positiva con el antecedente de quemaduras solares (el factor de mayor riesgo), con la exposición solar recreativa (más si es intensa e intermitente) y con otras variables que indican un alto grado de exposición solar (cáncer cutáneo no melanoma, queratosis actínicas, léntigos). La observación de que los melanomas de cabeza y cuello se asocian a un patrón de exposición solar continuo, en tanto que los del tronco están más relacionados con la exposición intermitente, sugiere que el mecanismo de desarrollo de melanoma es diferente para cada tipo de tumor.

La evidencia de que la incidencia de melanoma puede disminuir si se reduce la exposición solar y se incrementan las medidas de fotoprotección parece consistente, pero es aún limitada por la carencia de estudios a largo plazo.

### Fuentes artificiales de radiación UV:

La IARC consideró en 2009 que la radiación UV, tanto solar como artificial, es un factor carcinogénico mayor (grupo I). Se ha demostrado que el empleo de lámparas de radiación UV, tanto con fines terapéuticos (PUVA) como cosméticos (rayos UVA) aumenta el riesgo de melanoma, concretamente el uso de lámparas de bronceado antes de los 30 años de edad lo aumenta un 75%.

### Exposiciones ocupacionales:

Algunos trabajos sugieren un aumento débil de riesgo relacionado con la exposición a radiaciones ionizantes, campos electromagnéticos de baja frecuencia, trabajos relacionados con la industria del petróleo, pesticidas o policloro-bifenilos.

### Dieta:

Se ha descrito una asociación positiva débil entre riesgo de melanoma y talla/peso corporal, no debida al aumento de la superficie cutánea y de la que se desconoce la causa.

### Nivel socioeconómico:

La incidencia de melanoma es mayor en los estratos socioeconómicos más elevados, según se observa al evaluar el nivel de educación, ingresos, tipo de trabajo y área de residencia, con independencia de los niveles de exposición solar. Sin embargo, los datos más recientes indican una tendencia a disminuir la importancia de este factor.

### Edad y sexo:

El melanoma aparece con mayor frecuencia en adultos jóvenes. La edad media de presentación es de 55 años, pero varía según la localización y el subtipo histológico. Así aunque los sitios de presentación más comunes son el tronco en hombres y las piernas en mujeres, los melanomas de extensión superficial suelen afectar más a personas jóvenes, en tanto que la forma nodular y el léntigo maligno, y la localización en cabeza-cuello, ocurre más en sujetos mayores.

En general, las tasas de incidencia son iguales en ambos sexos aunque en algunos países se ve un ligero predominio femenino en las edades medias, en tanto que en otros aumenta en varones conforme aumenta la edad. Actualmente se piensa que estas diferencias pueden reflejar distintos patrones de exposición solar a lo largo de la vida en ambos sexos.

### Factores hormonales y reproductivos:

El hecho de que las mujeres presenten menor mortalidad por melanoma que los hombres, y que el riesgo sea menor cuanto más precoz es la edad del primer embarazo y mayor el número de partos, impulsó la investigación de estos factores. Los estudios bien diseñados, controlando la exposición solar, no mostraron aumento del riesgo relacionados. Tampoco el uso de anovulatorios o de terapia hormonal sustitutiva modifica el riesgo de melanoma.

### Antecedentes patológicos:

Se ha demostrado aumento del riesgo de melanoma en individuos con inmunodepresión (transplante de órganos) o enfermedades con defecto de reparación del ADN (xeroderma pigmentoso). La inmunodepresión adquirida (VIH) supone un incremento débil del riesgo. Por el contrario, la inmunización con BCG ha mostrado una aparente disminución del riesgo, pendiente de confirmar.

### Fenotipo:

El rasgo fenotípico más importante asociado a melanoma es la presencia de nevos melanocíticos, tanto comunes como clínicamente atípicos (displásicos). Los individuos con más de 100 nevos comunes tienen siete veces más riesgo de padecer melanoma que aquellos con menos de 15 nevos. Tener cinco nevos atípicos multiplica el riesgo por seis respecto a quienes no tienen ninguno. La presencia de múltiples nevos comunes y nevos atípicos señala el fenotipo del síndrome del nevos atípico, que puede indicar una susceptibilidad genética al melanoma. Aún no se ha determinado el gen o genes implicados en esta susceptibilidad.

Otras características fenotípicas asociadas con el melanoma incluyen la piel clara con dificultad para broncearse, color de pelo pelirrojo o rubio, color de ojos claro y un elevado número de pecas. Estudios genéticos han revelado la asociación entre estas características fenotípicas y la presencia de mutaciones germinales en genes implicados en la pigmentación de la piel, el color del pelo y el color de los ojos (*MC1R*, *TYR*, *ASIP*, *TYRP1*). El riesgo de estas personas de

desarrollar melanoma es aproximadamente dos veces superior al de la población general y, en ocasiones, se pueden observar varios casos de melanoma en miembros con este fenotipo de una misma familia.

### **Melanoma familiar**

La mayoría de los melanomas cutáneos aparecen como consecuencia del efecto de factores ambientales y no son parte de un síndrome hereditario. Sin embargo, aproximadamente un 10% de los casos presenta agrupaciones familiares siendo esta característica el riesgo individual más significativo de esta enfermedad.

Además de las mencionadas alteraciones genéticas asociadas con el fenotipo, en un 40% de los casos familiares se ha identificado la presencia de mutaciones germinales en dos genes no asociados con el fototipo de la piel: *CDK4* y *CDKN2A*. El número de familias portadoras de mutaciones en *CDK4* a nivel mundial es pequeño (aproximadamente 17 familias), mientras que se han identificado mutaciones en *CDKN2A* en un 30% de las familias en las que tres o más de sus miembros han desarrollado melanoma.

La importancia de la identificación de estas familias se debe a que constituyen un grupo de riesgo. Un elevado porcentaje de los portadores de mutaciones en *CDKN2A* desarrollarán melanoma a lo largo de su vida: entre un 20 y 40% al alcanzar la edad de 80 años.

Estos datos apoyan la importancia de recoger la historia familiar del paciente donde se reflejen en un árbol genealógico los casos de melanoma cuyo diagnóstico esté confirmado. En áreas geográficas con una incidencia media-baja de melanoma (Región de Murcia), los factores que se asocian significativamente con las mutaciones en *CDKN2A* son la presencia de dos o más miembros de primer grado que han desarrollado melanoma, donde uno de ellos es un paciente con más de dos melanomas primarios. Los casos de cáncer de páncreas en familias con historia familiar de melanoma son menos frecuentes, pero se asocian con determinadas mutaciones de *CDKN2A* (p.G101W frecuente en el área del Mediterráneo) (Figura 2.1).

En los miembros de las familias con una alta probabilidad de tener portadores en mutaciones en *CDKN2A* se recomienda un protocolo de seguimiento a todos los miembros de la familia para favorecer la detección precoz de melanomas.

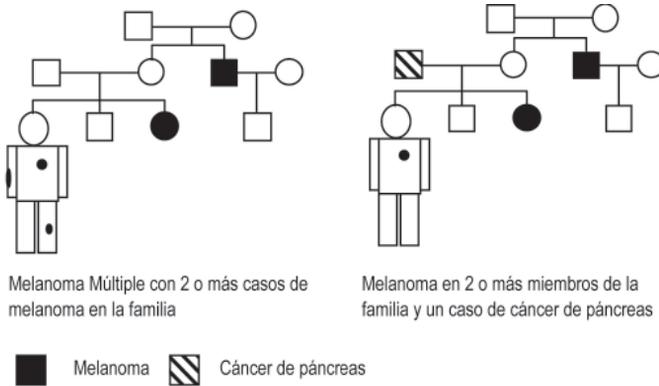


Figura 2.1. Agrupaciones familiares de alto riesgo. Alta probabilidad de ser portadores de mutaciones en *CDKN2A*.

## **Bibliografía recomendada**

**Balch CM**, ed. Cutaneous melanoma, 5th edition. Quality Medical Publishing, St. Louis, 2009.

**Begg CB, Orlow I, Hummer AJ et al.** Lifetime risk of melanoma in CDKN2A mutation carriers in a population-based sample. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1507-1515.

**de Torre C, García-Casado Z, Martínez-Escribano J, et al.** Influence of loss of function MC1R variants in genetic susceptibility of familial melanoma in Spain. *Melanoma Res* 2010; 20:342-8.

**Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al.** Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005; 41:2040-59.

**IARC. Solar and ultraviolet radiation.** Lyon: IARC 1992 (International Agency for Research on Cancer monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol 55).

**IARC Working Group.** The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: a systematic review. *Int J Cancer* 2006;120:116-22.

**Leachman SA, Carucci J, Kohlmann W et al.** Selection criteria for genetic assessment of patients with familial melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:677-14.

**Ródenas JM, Delgado-Rodríguez M, Farinas-Álvarez C, et al.** Melanocytic nevi and risk of cutaneous malignant melanoma in southern Spain. *Am J Epidemiol* 1997; 145:1020-9.

**Ródenas JM, Delgado-Rodríguez M, Herranz MT, et al.** Sun exposure, pigmentary traits, and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study in a Mediterranean population. *Cancer Causes Control* 1996; 7:275-83.



# Prevención. Identificación y manejo de los individuos de riesgo

*Jorge Martínez Escribano, Antonio Piñero Madrona*

## Introducción

Hasta un 80% de melanomas están causados por la exposición solar, por lo que las medidas de prevención primaria se centran en la reducción de la exposición solar desde la infancia. Además, la relación directa entre la supervivencia de los pacientes con melanoma y el espesor del tumor primario sugiere que las estrategias de prevención secundaria, que permiten la detección precoz de dicho tumor, pueden disminuir la mortalidad por la enfermedad. Para ello se recomiendan exámenes periódicos de la piel, que pueden y deben ser realizados por el propio paciente, a veces ayudado por un familiar u otra persona cercana, y por el médico. Todos ellos pueden ayudarse de fotografías corporales, que sirven de referencia para reconocer lesiones nuevas o cambiantes.

Los estudios prospectivos realizados en sujetos con alto riesgo de desarrollar melanoma han demostrado repetidamente que el grosor medio de los melanomas detectados en ellos se reduce cuando se realizan exámenes periódicos. Se recomienda que dichos exámenes se realicen cada 6 meses, aunque en algunos casos puede aumentarse su frecuencia a cada 3-4 meses.

## Prevención primaria. Fotoprotección.

En relación con la protección solar, las cremas o filtros solares son las medidas más populares, si bien no son las únicas. En general, las medidas de fotoprotección se pueden dividir en dos grupos: medidas físicas y filtros solares.

### 1. Entre las medidas de protección física se encuentran:

- Ropa, incluyendo gafas de sol, gorra y sombrero, que proporciona una protección variable dependiendo del tipo y espesor de tejido y de su color y tratamiento. Los tejidos claros y finos protegen menos que los más tupidos y oscuros.
- Maquillaje. Proporciona un factor de protección solar (FPS) de 3 a 4, por su contenido en pigmentos.
- Otros: sombrillas, detergentes con protección solar (de venta en países como Australia), etc.

2. Los protectores solares actúan absorbiendo y/o dispersando la radiación ultravioleta y, algunos, actúan biológica-mente disminuyendo la formación de radicales libres. El uso de filtros físicos es imprescindible en condiciones ambientales extremas de radiación solar, como ocurre en la playa o en la nieve. La eficacia de los fotoprotectores frente a la radiación ultravioleta se mide con el FPS, que es la ratio entre la dosis mínima de radiación ultravioleta requerida para producir eritema (MED) en la piel protegida con el fotoprotector (tras la aplicación de  $2\text{mg}/\text{cm}^2$  de dicho fotoprotector) con respecto a la MED en la piel no protegida. En relación con los protectores solares se establecen las siguientes recomendaciones:

- Usar siempre productos con FPS mayor o igual a 15, que filtran al menos el 94% de la radiación ultravioleta B (UVB). Los protectores solares también tienen una capacidad variable de protección frente a la radiación ultravioleta A (UVA). Se dividen en: protección ligera (FPS <15), media (15 a 29), fuerte (30 a 59) y muy fuerte (más de 60, aunque en el envase, por consenso y para evitar falsa seguridad y mensajes erróneos, se recomienda que figure 50+).
- Aplicar el fotoprotector unos 20 minutos antes de la exposición solar, repitiendo la aplicación cada 2-3 horas, sobre todo si se suda mucho o tras un baño prolongado.
- En lactantes, no usar los fotoprotectores hasta transcurridos los seis meses de edad, por la inmadurez de la piel. En niños, también se aconseja evitar en lo posible filtros químicos para prevenir sensibilizaciones a dichos productos.
- Extremar las medidas de fotoprotección en menores de 18 años, especialmente en niños pequeños, pues es la edad donde se recibe hasta el 80% de la radiación solar total que vamos a acumular a lo largo de toda la vida. También es recomendable no recibir radiación UVA artificial, salvo que sea por indicación médica (psoriasis, etc).
- Evitar o disminuir al máximo la exposición solar directa entre las 12:00 y las 17:00 horas, sobre todo durante el período estival.

## Prevención secundaria

Hasta la fecha no hay evidencia suficiente para recomendar el cribado de rutina de la población general usando el examen de piel total para la detección precoz del melanoma. Sin embargo, en contraste con la prevención secundaria de otros cánceres, como el de mama o colon, el cribado del melanoma sólo requiere una inspección visual por personal entrenado y un dermatoscopio. Para la prevención secundaria del melanoma es fundamental la colaboración, aparte del dermatólogo, de otros profesionales sanitarios, especialmente el médico de familia, aunque también es importante la colaboración de otros médicos (pediatra, cirujano general,...) y no médicos (podólogo, enfermera,...). En este sentido, es conveniente formar a dicho personal sanitario con los conocimientos elementales para detectar signos precoces de melanoma, conocidos como los signos de alarma ABCDE de las lesiones melanocíticas. Dichos signos hacen referencia a las características clínicas más relevantes que pueden ayudar a distinguir qué lesiones cutáneas pueden ser sospechosas y, por tanto, susceptibles de ser evaluadas por un especialista y, eventualmente, extirpadas para su estudio histológico. Estos signos se describen detalladamente en el capítulo "Diagnóstico y estadificación".

## Programas de educación

En la etiopatogenia del melanoma confluyen factores ambientales y genéticos y los individuos de alto riesgo representan la suma de ambas influencias. Parece lógico pensar que el diagnóstico precoz del melanoma se potenciará si los clínicos están pendientes de los grupos de población de alto riesgo y si los individuos que pertenecen a dichos grupos son conscientes de su estatus.

Los esfuerzos de detección y prevención del melanoma deben centrarse en aquellos grupos de población donde el riesgo de melanoma es más alto, que son fundamentalmente los mayores de 50 años y los individuos de menor edad con riesgo relativo de al menos 5-10 veces superior al de la población normal, que incluye a personas con:

- Antecedente de melanoma. El riesgo de presentar un 2º melanoma es mayor en los primeros dos años después del diagnóstico, lo cual puede ser debido en parte al seguimiento más estrecho.

- Un nevus congénito gigante (mayor o igual a 20 cm de diámetro o más del 5% de la superficie corporal).
- Más de 100 nevus melanocíticos comunes. No se recomienda la extirpación profiláctica de lesiones no sospechosas, pues no es probable que incremente la supervivencia y además puede dar una sensación de falsa seguridad, ya que muchos melanomas en individuos de alto riesgo ocurren sobre piel normal.
- Más de 5 nevus melanocíticos atípicos.
- Pacientes con historia familiar de tres ó más casos de melanoma. El melanoma familiar se aborda en el capítulo "Factores de riesgo. Melanoma familiar".

El profesional sanitario también debe cumplir una labor de concienciación de los pacientes, estimulándolos a tomar medidas encaminadas a evitar las quemaduras solares, pues éstas se ha demostrado que son la principal causa de melanoma.

En cuanto a las actividades de prevención sobre la población general, hay consenso en cuanto a la necesidad de la educación infantil en las escuelas sobre los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de piel.

Dado que el primer paso para el diagnóstico precoz de melanoma es la inspección de la piel, entre las medidas dirigidas a la población general también está la autoexploración periódica, especialmente indicada en sujetos con riesgo de desarrollar melanoma. Por tanto, dado que parte de la responsabilidad recae sobre los propios pacientes, estos también deben ser informados e instruidos para primero ver y luego reconocer los signos de alarma, y para consultar cuando se observe una lesión pigmentada sospechosa.

Se ha comprobado que la autoexploración asistida con fotografías corporales ayuda a detectar tanto lesiones nuevas como cambios sutiles en lesiones previas.

La autoexploración de los lunares se aconseja que sea realizada con un espejo de cuerpo entero y un espejo de mano. Primero se realiza con los brazos en alto y mirando de frente, de cada lado y de espaldas. Luego se examinan los brazos, antebrazos y palmas de la mano, las piernas, las plantas y los espacios

entre los dedos. También se examina el cuero cabelludo, la zona interglútea y perianal y los genitales.

La monitorización de pacientes de alto riesgo se debe realizar en Servicios de Dermatología. En todos los casos, se recomiendan una serie de medidas que consisten en:

- Información sobre las medidas de fotoprotección.
- Adiestramiento para la realización de la autoexploración cutánea que la persona debe de realizar una vez al mes. En este adiestramiento se incluye el reconocimiento de las señales de alarma.
- Fotografías corporales dobles: unas fotografías las tendrá el paciente como ayuda en la autoexploración y las otras quedarán en la historia para el examen clínico que se realiza en cada visita.
- Control dermatológico con mapas corporales realizados con dermatoscopia digital.
- Utilización de un dermatoscopio manual durante el examen cutáneo.

## **Bibliografía recomendada**

**Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party.** Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand. Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney, and New Zealand Guidelines Group, Wellington.2008:5-21.

**Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS *et al.*** Meta-analysis of high risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005; 41:28-44.

**Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS *et al.*** Meta-analysis of high risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005; 41:45-60.

**Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS *et al.*** Meta-analysis of high risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005; 41:2040-2059.

**Geller AC, Swetter SM, Demierre MF *et al.*** Screening, early detection and trends for melanoma:current status (2000-2006) and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57:555-572.

**Guía de prevención y tratamiento del melanoma.** Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. 2006: 35-64.

**Miller DR, Geller AC, Wyatt SW *et al.*** Melanoma awareness and self-examination practices:results of a United States survey. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:962-970.



## Diagnóstico y estadificación

***Ángel López Ávila, Antonio Ramírez Andreo***

## Introducción

La exploración clínica constituye la base para el diagnóstico del melanoma cutáneo. Confirmado éste, el manejo de estos pacientes precisa conocer la extensión de la enfermedad mediante su estadificación.

## Diagnóstico clínico

Como regla general, cualquier lesión pigmentaria que experimente cambios en color, forma, contorno o tamaño, precisa atención médica. Habitualmente, el sangrado y la ulceración son signos de enfermedad local avanzada, y no deberían considerarse como referencia para el diagnóstico precoz del melanoma.

En este contexto, hay que tener presente el *A-B-C-D/E* de sospecha en las lesiones pigmentadas:

- A: Asimetría (una mitad distinta de la otra en cualquiera de sus ejes).
- B: Bordes (irregulares, mal delimitados).
- C: Color (diverso, no homogéneo).
- D: Diámetro (mayor de 6 mm).
- E: Evolución: variación o cambio del aspecto de la lesión en el tiempo.

Otro signo clínico útil para el reconocimiento del melanoma es el llamado "signo del patito feo", para referirse a la necesidad de evaluación de cualquier lesión que destaca por ser claramente diferente (por su color, tamaño, etc) del resto de las lesiones melanocíticas presentes.

Estas recomendaciones son más importantes en personas de piel y/o pelo claros y con antecedentes familiares o personales de cáncer de piel. Los pacientes con una historia personal de melanoma cutáneo tienen tres veces más riesgo de desarrollar otro melanoma. Hay que considerar que aproximadamente del 1 al 8% de pacientes con melanoma desarrollarán melanomas primarios múltiples.

En un intento de mejorar el diagnóstico clínico del melanoma se han incorporado varias técnicas al trabajo diario del dermatólogo, siendo la dermatos-

copia una práctica rutinaria y casi obligada en la evaluación de las lesiones pigmentadas. Menzies calcula un incremento del 19% en la sensibilidad y de un 6,2% en la especificidad del diagnóstico con el uso de la dermatoscopia. Los sistemas de diagnóstico por imagen digital (dermatoscopia digital) ofrecen la posibilidad de seguimiento en pacientes con múltiples nevus melanocíticos o diversos nevus atípicos y riesgo de desarrollo del melanoma, al permitir almacenamiento informático de la imagen, análisis guiado por ordenador y teler dermatoscopia.

### **Formas clínicas**

Se pueden distinguir cuatro formas clínicas principales de melanoma cutáneo que, habitualmente, se correlacionan con las cuatro formas principales histopatológicas:

*Melanoma de extensión superficial:* es el más frecuente en población caucásica. Puede aparecer en cualquier localización, típicamente en espalda en hombres y piernas en mujeres.

*Melanoma nodular:* segundo tipo más frecuente. Incluso los más pequeños de esta variante tienen capacidad metastásica, al existir crecimiento vertical desde el inicio.

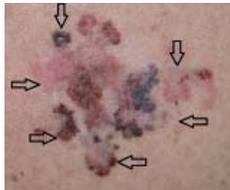
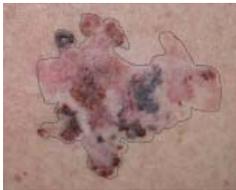
*Léntigo maligno melanoma:* aparece en individuos mayores con exposición crónica al sol, sobre todo en la cara.

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (A,B,C,D,E)

A: Asimetría (una mitad distinta de la otra)



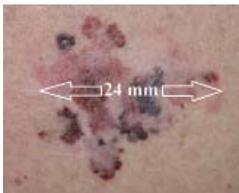
B: Bordes (irregulares, mal delimitados)



C: Color (diverso, no homogéneo)



D: Diámetro (mayor de 6 mm)



E: Evolución: variación o cambio del aspecto de la lesión en el tiempo.

*Melanoma lentiginoso acral*: presenta tres subtipos clínicos: melanoma de palmas y plantas, melanoma subungueal y melanoma mucoso. Predomina en la raza negra y asiática. Hay que mantener una sospecha clínica alta ante lesiones pigmentadas palmo-plantares adquiridas.

Existen presentaciones clínicas atípicas como el melanoma amelanótico (no pigmentado) o el melanoma verrucoso. Tanto uno como otro pueden dar lugar a retrasos en el diagnóstico por confusión con procesos benignos.

Ante la sospecha clínica, se debe confirmar el diagnóstico mediante la biopsia de la lesión (ver “Manejo quirúrgico del melanoma”).

## **Estadificación**

El objetivo de la estadificación es sentar las bases para el correcto tratamiento y seguimiento del paciente. La séptima edición (2009) de la clasificación TNM para la estadificación del melanoma realizada por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) muestra como novedades la inclusión del índice mitótico como criterio de definición del estadio Ib (reemplazando al nivel de Clark), la detección de metástasis por inmunohistoquímica como criterio para el estadio III y el concepto de satelitis microscópica como criterio N2c.

Una descripción detallada de la clasificación y estadificación TNM se encuentra en la guía rápida (páginas 115-116).

**FORMAS CLÍNICAS TÍPICAS**

Melanoma de extensión superficial



Melanoma de extensión superficial



Melanoma nodular



Léntigo maligno melanoma



Melanoma lentiginoso acral



Melanoma lentiginoso acral



## FORMAS CLÍNICAS ATÍPICAS

Melanoma nodular ulcerado



Melanoma sobre nevus congénito



Melanoma subungueal



Melanoma amelanítico



Melanoma amelanítico nodular



## Bibliografía recomendada

**Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS *et al.*** Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria JAMA 2004; 292:2771

**Balch Ch.M, Gershenwald J.E, Soong S-J *et al.*** Final version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification J Clin Oncol 2009; 27:6199-6206.

**Blum A, Luedtke H, Ellwanger U *et al.*** Digital image análisis for diagnosis of cutaneous melanoma. Development of a highly effective computer algorithm base on análisis of 837 melanocytic lesions Br J Dermatol 2004; 151:1029.

**Karimipour DJ, Schwartz JL, Wang TS *et al.*** Microstaging accuracy after subtotal incisional biopsy of cutaneous melanoma J Am Acad Dermatol 2005; 52:798.

**Menzies SW, Zalaudek I.** Why perform dermoscopy? The evidence for its role in the Routine Management of pigmented skin lesions Arch Dermatol 2006; 142:1211.

**Molenkamp BG, Sluijter BJ, Oosterhof B *et al.*** Non-radical diagnostic biopsias do not negatively influence melanoma patient survival Ann Surg Oncol 2007; 14:1424.

**Saida T.** Malignant melanoma of the sole: how to detect the early lesions efficiently Pigment Cell Res 2000; 13:135

**Schmoeckel C, Wildi G, Schafer T.** Spitz nevus versus malignant melanoma J Am Acad Dermatol 2007; 56:753.

**Scope A, Marghoob AA.** The “ugly duckling” sign: an early melanoma recognition tool for clinicians and public Melanoma Letter 2007; 25:1

**Stam-Posthuma JJ, van Duinen C, Scheffer E, *et al.*** Multiple primary melanomas J Am Acad Dermatol 2001; 44:22

# Anatomía Patológica del Melanoma Cutáneo

*Sebastián Ortiz Reina, Inmaculada Vidal Abarca, María José López Poveda,  
Enrique Martínez Barba*

En este capítulo, se intenta unificar criterios para facilitar la interpretación y la redacción del informe patológico. Para ello, a la hora de elaborar un protocolo histopatológico del melanoma cutáneo, hay que tener en cuenta que su pronóstico y tratamiento dependen no sólo del tipo de lesión, sino de otros datos clínicos y parámetros morfológicos de entre los que deben destacarse:

Filiación: es imprescindible recoger los datos de filiación ya que, por ejemplo, la edad y el sexo tienen valor pronóstico.

Localización exacta de la lesión, pues hay zonas, como el cuero cabelludo, asociadas a un peor pronóstico.

Tipo de muestra: biopsia escisional, biopsia incisional, biopsia con sacabocados (punch), reescisión, ganglio centinela, linfadenectomía, rebanado, otros.

Tamaño del tumor: sólo si es visible al estudio macroscópico.

Tipo histológico: se han descrito cuatro tipos principales y numerosas variantes:

- **Melanoma de extensión superficial**: inicialmente es solo intraepidérmico, y cuando progresa, invade la dermis.

- *Componente intraepidérmico*: crecimiento intraepidérmico de melanocitos atípicos. Las mitosis suelen estar ausentes. Su crecimiento es pagetoide e irregular y está constituido por células aisladas o nidos pequeños de forma variable y con tendencia a confluir. Presentan mala delimitación lateral, con aparición de células atípicas aisladas a distancia de la lesión principal. Con frecuencia se encuentran células neoplásicas en capas externas de los conductos ecrinos y vaina radicular externa del folículo piloso. La respuesta estromal y/o inflamatoria suele ser escasa o ausente. El daño actínico dérmico puede o no estar presente y es frecuente observar lesión névica preexistente en la dermis papilar.

- *Componente intradérmico*: cuando la lesión infiltra la dermis, aparecen nidos asimétricos, a una distancia variable entre sí, sin maduración, con presencia de pigmento de distribución irregular. Suelen verse mitosis, alguna de ellas atípicas. En la base de la lesión, puede encontrarse una respuesta inflamatoria linfocitaria.

- **Melanoma nodular:** es la forma de melanoma con mayor riesgo de metastatizar, pues aparece sin fase de crecimiento radial preexistente.

Suele presentar un crecimiento asimétrico y polipoide con adelgazamiento de la epidermis, a la que suele ulcerar. Aunque la lesión es fundamentalmente intradérmica, pueden encontrarse células tumorales intraepidérmicas, pero no se extienden más allá del componente dérmico. En dermis aparece como un nódulo constituido por pequeños nidos con crecimiento expansivo, normalmente de células epitelioides, que no maduran. En el estroma peritumoral, se suele ver una respuesta inflamatoria crónica de intensidad variable, fibroplasia, telangiectasia y melanófagos.

- **Léntigo maligno melanoma** es una forma de melanoma “in situ”. El léntigo maligno melanoma ocurre cuando aparece invasión dérmica por melanocitos atípicos en un léntigo maligno.

Se caracteriza por la proliferación lineal y confluyente de melanocitos pleomórficos, con presencia de nidos irregulares junturales, en una piel atrófica con elastosis solar. Puede observarse crecimiento pagetoide y tendencia a invadir la vaina radicular externa del folículo piloso. En dermis papilar, bajo la lesión, se observa: elastosis solar, telangiectasia, fibroplasia focal e infiltrado linfocitario. El componente invasivo del léntigo maligno melanoma está constituido mayoritariamente por melanocitos fusiformes, que se acompañan en distinta proporción de células epitelioides, nevoides y gigantes, dispuestas en grupos cohesivos, bandas y células aisladas, mezcladas con linfocitos y melanófagos.

- **Melanoma lentiginoso acral** afecta a palmas, plantas y región subungueal, siendo su aspecto histopatológico muy característico, aunque no patognomónico.

En su fase de *crecimiento radial* se caracteriza por una marcada acantosis, hiperqueratosis y elongación de la red de crestas, junto a una proliferación lentiginosa de melanocitos atípicos, localizados en la capa basal de la epidermis. Las células tumorales se extienden a la dermis a lo largo de las glán-

dulas sudoríparas y en las zonas más engrosadas forman nidos y tienden a ocupar las capas altas de la epidermis. En su fase de *crecimiento vertical* se observan nidos tumorales de células fusiformes y marcada respuesta estromal.

Espesor tumoral / Índice de Breslow mide el grado de invasión tumoral y debe medirse desde la parte más superficial de la capa granulosa hasta el punto más profundo de invasión tumoral. En caso de ulceración, se mide hasta la base de la úlcera, salvo que el tumor profundice más. En ocasiones, puede ser muy útil el empleo de técnicas de inmunohistoquímica ( Melan-A y HMB 45 ), para determinar los límites en profundidad.

Fase de crecimiento: puede ser radial o vertical.

*Fase de crecimiento radial:*

En ella las células tumorales se localizan sólo en la epidermis (*melanoma "in situ"*) o en la epidermis y dermis (melanoma microinvasor). Cuando aparecen en la dermis, las células tumorales se encuentran aisladas o bien formando nidos, siempre de menor tamaño a aquellos que se localizan en la epidermis, y no presentan mitosis.

*Fase de crecimiento vertical:*

Confiere un pronóstico adverso, e incluye aquellos melanomas con células tumorales en la dermis, en las que se puede observar alguna mitosis o que forman nidos de mayor tamaño que los que se encuentran en la epidermis.

Ulceración: Se define como la combinación de los siguientes aspectos: defecto epidérmico en todo su espesor (esto es, ausencia del estrato córneo y de membrana basal), presencia de cambios reactivos (depósitos de fibrina y neutrófilos) y adelgazamiento, borramiento o hiperplasia reactiva de la epidermis circundante, en ausencia de trauma o proceso quirúrgico reciente.

Nivel de invasión de Clark:

Nivel I: lesión intraepitelial (melanoma in situ).

Nivel II: infiltración parcial de dermis papilar por células aisladas o agrupadas en pequeños nidos.

Nivel III: las células tumorales llenan y expanden la dermis papilar, con extensión del tumor a la zona de interfase entre la dermis papilar y la reticular.

Nivel IV: las células infiltran la dermis reticular de forma significativa.

Nivel V: las células infiltran el tejido celular subcutáneo.

Índice mitótico (numero de mitosis por  $\text{mm}^2$ ). Se debe empezar a contar en un área donde se observen muchas mitosis y seguir en otros campos. Si no hay campos suficientes se deben estudiar más niveles de corte de la muestra.

Regresión: consiste en una disminución o desaparición de la porción dérmica del melanoma que es sustituido por fibrosis, melanófagos, telangiectasias, vasos neoformados perpendiculares a la epidermis y un cierto grado de edema.

Infiltrado inflamatorio asociado al tumor se define como:

- *Ausente:* cuando no hay linfocitos entre las células tumorales.
- *No intenso:* cuando el infiltrado es focal o no afecta a la totalidad de la fase de crecimiento vertical.
- *Intenso:* afecta a la totalidad del crecimiento vertical o todo el componente invasivo.

Invasión vascular: presencia de grupos tumorales en el interior de las luces vasculares.

Infiltración perineural (neurotropismo): presencia de células del melanoma en el perineuro y/o endoneuro de los nervios, lo cual se relaciona con un aumento del riesgo de recurrencias locales.

Microsatelitosis o satelitosis microscópica: presencia de nidos de células tumorales de al menos 0,05 mm., localizados en dermis, hipodermis o vasos, junto a la lesión principal, pero separados de ella al menos por 0,3 mm de tejido de apariencia normal (colágeno y/o grasa).

Márgenes de la lesión: distancia a los límites quirúrgicos laterales y profundos.

Lesión melanocítica asociada: la presencia de un nevus melanocítico asociado a un melanoma se ha relacionado con una menor proporción de metástasis.

Estado ganglionar (ganglio centinela): se practican cortes seriados cada 250 micras hasta agotar la muestra y en cada uno de estos niveles se procede al estudio histológico empleando tinciones de hematoxilina-eosina y técnicas de inmunohistoquímica (HMB-45, Melan-A y S-100). En caso de presencia de células de melanoma, se clasificaría como:

- *Células tumorales aisladas*: células neoplásicas en una extensión menor a 0,2 mms.
- *Micrometástasis*: células neoplásicas en una extensión de entre 0,2 y 2 milímetros.
- *Metástasis*: células neoplásicas en extensión es igual o mayor a dos milímetros.

Patología molecular: en algunos pacientes con enfermedad metastásica, se está empezando a realizar la determinación de la presencia de mutación de BRAF/V600E mediante PCR debido a su potencial valor predictor de la respuesta al tratamiento con Vemurafenib.

Otros:

- *El tipo celular predominante:* en la fase de crecimiento vertical puede ser epitelioide o fusocelular, y su distinción puede ser importante, ya que el predominio de las células fusocelulares se suele asociar a buen pronóstico.
- *Elastosis actínica de la piel sana peritumoral:* su presencia o ausencia parece determinar un patrón de alteraciones genéticas que podrían influir en el tratamiento del melanoma.

### **Bibliografía recomendada**

**Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ *et al.*** Update on the melanoma Staging System: the importance of sentinel node staging and primary tumor mitotic rate, *J Surg Oncol* 2011; 104: 379-385.

**College of American Pathologists-CAP Reference Resources and Publications.** <http://www.cap.org/apps/cap.portal?nfpb=tre&pageLabel=reference>

**Elder D.** Tumor Progression, early diagnosis and prognosis of melanoma. *Acta Oncologica* 1999; 38: 535-47.

**Jaroszewski DE, Pockaj BA, DiCaudo DJ *et al.*** The clinical behaviour of desmoplastic melanoma. *Am J Surg.* 2001;182:590-5.

**Law MM, Wong JH.** Evaluation of the prognostic significance of the site of origin of cutaneous melanoma. *Am Surg.* 1994; 60: 362-6.

**Mackie R. Disorders of the cutaneous melanocyte.** En: Burns TBS, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's Textbook of Dermatology.* 7ª ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2004. p.381-389.

**Nagore E, Monteagudo C, Pinazo MI *et al.*** Propuesta de protocolo para el informe histológico del tumor primario de los pacientes con un melanoma cutáneo del Grupo de Trabajo para el Melanoma Cutáneo de la Comunidad Valenciana. *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98: 459-65.

**Pastor E, Turienzo A, González A, Simó V, Canseco R, Diago MV, De Francisco T.** Biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con melanoma cutáneo. *Revista española de Investigaciones Quirúrgicas* 2006; IX: 10-13.

**LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A.** *Pathology and Genetics of Skin Tumours.* IARCPress (International Agency for Research on Cancer): Lyon. (2006)

# Manejo Quirúrgico del Melanoma

***Antonio Piñero Madrona, Jorge Martínez Escribano***

## Introducción

La utilidad de la cirugía en el manejo del melanoma se establece tanto en el ámbito diagnóstico como en el terapéutico ya que, a pesar de una alta sospecha clínica y de métodos diagnósticos complementarios como la dermatoscopia, su diagnóstico definitivo precisa de la biopsia y la confirmación histopatológica.

Los dos factores pronósticos más importantes, que determinan el estadio TNM y en función de los cuales se indicarán tratamientos adyuvantes, son el espesor tumoral (índice de Breslow) y la afectación ganglionar. Tanto la valoración del índice de Breslow como de la extensión linfática precisarán de técnicas quirúrgicas para su definición. Existe una estrecha interrelación entre los datos pronósticos y las medidas terapéuticas a aplicar de modo que, los márgenes que se indicarán como oncológicamente correctos, dependerán del espesor de Breslow del tumor primario.

## Aspectos quirúrgicos relacionados con el diagnóstico

### Diagnóstico de la lesión primaria

Se puede efectuar dos tipos de biopsia:

- La *biopsia incisional*, en la que se obtiene un fragmento de la lesión, sin extirparla completamente. Estaría indicada en lesiones extensas o con una localización anatómica que impidan una adecuada resección sin necesidad de técnicas quirúrgicas agresivas o especiales (injerto). Debe ser lo suficientemente profunda para alcanzar el fondo de la lesión y se debe realizar en la zona clínicamente más irregular, más oscura o en la que se aprecie mayor elevación o induración. Aún así, conviene tener presente que estas zonas podrían no corresponderse con la porción de mayor espesor del tumor.
- La *biopsia escisional* es la preferible. Consiste en la exéresis completa de la lesión con márgenes más o menos ajustados. Con ella, además del diagnóstico de melanoma y su variedad histológica correspondiente, se podrá obtener información sobre el resto de factores pronósticos.

Se debe evitar la realización de biopsias mediante técnica de rebanado o

afeitado ya que puede no incluir intacta la base de la lesión e impedir la adecuada medida del índice de Breslow. Lo mismo puede ocurrir con una variante de biopsia incisional que es la biopsia realizada con sacabocado (“punch”).

### Estadificación

La *biopsia selectiva del ganglio centinela* (BSGC) permite detectar y biopsiar el o los ganglios linfáticos que tienen una mayor probabilidad de estar afectados en caso de una extensión linfática desde la lesión primaria. Esto es especialmente importante en el melanoma cutáneo, ya que la diversidad en la localización anatómica implica a veces dificultad para definir el drenaje linfático correspondiente, sobre todo en melanomas de tronco y cabeza y cuello. La BSGC permite además una mayor exhaustividad en el estudio patológico del ganglio y se asocia con menor morbilidad (linfedema, seroma) que la linfadenectomía. Existen controversias en los criterios de indicación, aunque lo más aceptado es en melanomas con Breslow  $\geq 1$  mm, o en los casos de menos de 1 mm que asocian ulceración, signos de regresión, Clark mayor de III o índice mitótico  $\geq 1$ . La realización de BSGC estaría contraindicada en casos con exéresis previa de la lesión con márgenes amplios (mayores de 2 cm) y/o con reconstrucción con colgajo. La presencia de adenopatías palpables en el momento del diagnóstico obligaría a descartar enfermedad metastásica ganglionar mediante estudio con PAAF o biopsia. En caso de confirmarse estaría indicada la linfadenectomía terapéutica y no estaría indicada la realización de BSGC. Se ha comunicado el valor pronóstico de la BSGC en el melanoma e incluso su influencia en la supervivencia a 5 años cuando la linfadenectomía se supedita a su resultado.

Técnicamente se utiliza la inyección de un trazador isotópico con  $^{99m}\text{Tc}$  Tecnecio, asociado o no a un colorante vital, para determinar mediante gammagrafía preoperatoria el o los drenajes linfáticos desde el tumor primario y, posteriormente, de forma intraoperatoria detectar el ganglio (o los ganglios) que presenta actividad al recibir el citado trazador (y tinción azul si se ha usado colorante vital). El estudio intraoperatorio por criocongelación no está indicado debido a su baja sensibilidad.

## Aspectos quirúrgicos relacionados con el tratamiento

### Tratamiento de la lesión primaria

El tratamiento del melanoma implica conseguir unos márgenes oncológicos que impidan la recidiva local. Clásicamente los márgenes indicados han implicado cirugías resectivas y reparadoras importantes, con colgajos dérmico o injertos, por cuanto se perseguía conseguir márgenes de hasta 5 cm en torno a la lesión. Estudios posteriores han puesto de manifiesto que los márgenes necesarios no deben ser necesariamente tan grandes, pero que si se deben relacionar estrechamente con el índice de Breslow de la lesión.

Se considera apropiado un margen de 2 cm para los casos con índice de Breslow mayor de 2 mm y de 1 cm para los que tienen un índice de Breslow de menos de 1 mm. En los casos con Breslow entre 1 y 2 mm el margen dependerá de la localización anatómica y el defecto que suponga obtenerlos, aunque la mayoría de autores consideran suficientes márgenes de 1 cm. En el caso de melanomas in situ se propone un margen mínimo de 5 mm.

La escisión de la lesión en profundidad se realiza hasta la fascia subyacente, incluyendo el tejido celular subcutáneo. No existe evidencia de que la resección que incluya esta fascia sea útil.

En cuanto a la forma recomendada de cerrar el defecto ocasionado por la exéresis de la lesión primaria, es preferible realizar un cierre mediante sutura directa y, en caso necesario, se aconseja utilizar un injerto en lugar de un colgajo.

### Tratamiento de la enfermedad a distancia

Existen tres formas principales de manifestarse la enfermedad a distancia desde un melanoma primario.

Como formas loco-regionales están las metástasis “en tránsito” y las metástasis ganglionares linfáticas regionales. El concepto de *metástasis “en tránsito”* engloba las lesiones que se dan entre la lesión primaria y el territorio correspondiente de drenaje linfático. Deben diferenciarse de las recidivas locales o recidivas verdaderas, para lo que se establece un límite arbitrario de tres cm desde la cicatriz de exéresis o el injerto correspondiente. Mientras que la recidiva, sea única o múltiple, es subsidiaria de nuevo tratamiento quirúrgico, la metástasis en tránsito, además de su exéresis, debe plantear terapias adyuvantes

más agresivas cuando sea posible, del tipo de la quimioterapia con perfusión o infusión de miembro aislado con hipertermia.

Tanto en el caso de las recidivas locales extensas como cuando éstas se asocian con metástasis en tránsito, puede que sea imposible la realización de su exéresis quirúrgica. En estos casos, se ha propuesto la aplicación de electroquimioterapia, asociando la inyección intralesional o sistémica del agente quimioterápico a la aplicación de pulsos electroterapia local para facilitar la porosidad celular y aumentar su efectividad.

En cuanto a las *metástasis linfáticas regionales* (estadio III) cuando se producen o son detectadas con técnicas diagnósticas del tipo de la BSGC, implican la realización de linfadenectomía reglada siempre y cuando el territorio ganglionar lo permita. En ocasiones esto conlleva la extirpación de órganos asociados en aras de la radicalidad, como es el caso de la necesidad de parotidectomía en afectación de ganglio linfáticos intraparotídeos. En aquellos casos de drenajes a territorios en los que no sea posible realizar una adecuada técnica quirúrgica, como en algunos drenajes relacionados con tumores en cabeza y cuello, una opción es la asociación de radioterapia sobre el territorio implicado. Por supuesto esta extensión linfática a distancia implica asociar terapias adyuvantes (inmunoterapia, quimioterapia).

La otra forma de enfermedad a distancia es la *metástasis visceral*. Su aparición determina el estadio más avanzado de enfermedad (estadio IV) y conlleva el peor pronóstico. Dependiendo de su localización, se diferencian las metástasis cutáneas, subcutáneas o ganglionares a distancia (M1a), las localizadas en pulmón (M1b), de las metástasis en el resto de vísceras (M1c), con una tasa de supervivencia al año de 59%, 57% y 41%, respectivamente. Su tratamiento se fundamenta en terapias sistémicas (quimioterapia). En este caso la cirugía puede resultar un tratamiento adyuvante de utilidad al disminuir masa tumoral, en enfermedad oligometastásica abordable y, sobre todo, para proporcionar en determinados casos mejoras en la calidad de vida de estos pacientes.

### **Bibliografía recomendada**

**Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ *et al.*** Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *CA J Clin Oncol* 2009; 27: 6199-6206.

**Cabañas L, Botella R, Ferrándiz C *et al.*** Conferencia de consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el melanoma. *Rev Oncol* 2002; 4: 391-6.

**Khayat D, Rixe O, Martin G *et al.*** Surgical margins in cutaneous melanoma (2cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick) Long-term results of a large European multicentric phase III study. *Cancer* 2003; 97: 1941-1946.

**Kis E, Oláh J, Ócsai H *et al.*** Electrochemotherapy of cutaneous metastases of melanoma: a case series study and systematic review of the evidence. *Dermatol Surg* 2011; 37: 816-24.

**Martínez SR, Young SE.** A rationale surgical approach to the treatment of distant melanoma metastases. *Cancer Treatment Reviews* 2008; 34: 614-20.

**McKinnon JG, Starrit EC, Scolyer RA *et al.*** Histopathologic excision margin affects local recurrence rate. Analysis of 2681 patients with melanomas < 2mm thick. *Ann Surg* 2005; 241: 326-333.

**Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ *et al.*** Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Eng J Med* 2006; 355; 1307-1317.

**Testori A, Verhoerf C, Kroon HM *et al.*** Treatment of melanoma metastases in a limb by isolated limb perfusion and isolated limb infusion. *J Surg Oncol* 2011; 104: 397-404.

**Wargo JA, Tanabe K.** Surgical management of melanoma. *Hemaol Oncol Clin N Am* 2009; 23: 565-81.

# Estudio de Extensión y Seguimiento

*José Manuel Ródenas López, José Antonio Macías Cerrolaza*

## Introducción

Una vez realizado el diagnóstico y tratamiento adecuado, el paciente debe ser sometido a un seguimiento cuyos objetivos son:

- Detectar recaídas lo antes posible. Debe considerarse que el 90% de las metástasis aparecen en los primeros 5 años tras la cirugía, y que el melanoma puede provocar metástasis tardías, por lo que el seguimiento debe prolongarse al menos 10 años. En este contexto, la anamnesis, la exploración física y la ecografía de los ganglios linfáticos regionales son los métodos con mejor relación coste-beneficio para la detección de recaídas.
- Buscar segundos melanomas y lesiones precursoras. La mayoría de las guías recomienda seguimiento dermatológico “de por vida”, especialmente si hay antecedentes familiares de melanoma y/o presencia de nevos atípicos.

También se deben considerar otros objetivos:

- Documentar el curso de la enfermedad
- Si procede, administrar y monitorizar tratamiento adyuvante
- Ofrecer apoyo psico-social
- Detectar familiares en riesgo.

Las exploraciones complementarias y su periodicidad dependen de los parámetros del tumor inicial y del estadio clínico-patológico en que se encuentre el paciente. No hay consenso general sobre las pautas de seguimiento. El modelo propuesto a continuación es una guía elaborada a partir de las principales recomendaciones actuales y debe considerarse en permanente revisión.

## Seguimiento de pacientes en estadio 0 (melanoma *in situ*, Tis N0 M0)

El seguimiento se realizará por el dermatólogo, anualmente al menos durante 3-5 años, sin ser necesario solicitar pruebas complementarias. Se recomienda un examen clínico que incluya:

- anamnesis por aparatos;
- exploración física:

- Palpación desde la cicatriz hasta el territorio ganglionar locoregional correspondiente y de todos los territorios ganglionares accesibles.
- Palpación abdominal (viscero-megalias).

Además, debe realizarse una inspección de toda la superficie corporal cuya periodicidad se determina según el grupo de riesgo que corresponda al paciente:

- Riesgo bajo: revisión anual.

Paciente con antecedente personal de melanoma o con un familiar de primer grado con melanoma y que no tenga ninguna de las siguientes características:

- Fototipo claro / pelirrojo.
- Más de 50 nevos.
- Presencia de nevos atípicos.
- Presencia de daño solar.

- Riesgo intermedio: 6 meses.

Paciente con antecedente personal de melanoma o con un familiar de primer grado con melanoma y que tenga alguna de las características mencionadas en el grupo anterior.

Paciente con un número de nevos entre 50-100.

- Riesgo alto: 3-4 meses.

Paciente que presenta alguna de estas dos características:

- Más de 100 nevos.
- Múltiples nevos atípicos.

### **Seguimiento de pacientes con riesgo bajo de recurrencia (estadio IA)**

El seguimiento se realizará por el dermatólogo, mediante una valoración clínica, como se ha señalado para el grupo anterior, semestral durante los primeros cinco años y, posteriormente, anual hasta el décimo año.

Existen unas pruebas complementarias recomendadas:

- Analítica: perfil hepático con LDH. Una elevación de LDH debe ser confirmada con otra determinación pasadas al menos 24 h.
- Radiografía de tórax.
- Ecografía del territorio ganglionar locorregional correspondiente y ecografía abdominal que incluya pelvis y retroperitoneo.

Estas exploraciones se realizarán anualmente durante los cinco primeros años del seguimiento y no está indicado prolongarlas durante más tiempo.

### **Seguimiento de pacientes con riesgo intermedio de recurrencia (estadios IB-IIA)**

El seguimiento se realizará por el dermatólogo, mediante una valoración clínica cada tres a seis meses durante los primeros tres años, cada seis a doce meses en los años cuarto y quinto y, posteriormente, anual hasta el décimo año.

Pruebas complementarias recomendadas:

- Analítica: perfil hepático con LDH. Una elevación de LDH debe ser confirmada con otra determinación pasadas al menos 24 h.
- Radiografía de tórax.
- Ecografía del territorio ganglionar locorregional correspondiente y ecografía abdominal que incluya pelvis y retroperitoneo.

Estas exploraciones se realizarán cada seis meses durante los primeros tres años, y después anualmente hasta el décimo año, excepto la ecografía que no se considera útil prolongarla más allá del quinto año.

### **Seguimiento de pacientes con riesgo elevado de recurrencia (estadios IIB-IIC-III)**

Seguimiento conjunto por dermatólogo y oncólogo, decidiéndose en cada hospital quién solicita las exploraciones complementarias (Dermatología u

Oncología), para no duplicar peticiones.

Se efectuará una valoración clínica, como se ha señalado para los grupos anteriores, cada tres a seis meses durante los primeros tres años, cada seis meses del cuarto al décimo año y, posteriormente, anual de por vida.

Las pruebas complementarias recomendadas serían las siguientes:

• Analítica:

- Perfil hepático con LDH. Una elevación de LDH debe ser confirmada con otra determinación pasadas al menos 24 h.
- S-100 beta: se considera el único marcador tumoral adecuado para detectar recurrencias y metástasis ocultas. Su elevación hay que confirmarla con otra determinación al menos un mes después. Un aumento > 50% del valor previo es altamente indicativo de enfermedad diseminada. Está pendiente de validación por la AJCC.

Estas peticiones se realizan cada tres a seis meses los primeros tres años y después anualmente.

- Radiografía de tórax y ecografía del territorio ganglionar locorregional correspondiente y ecografía abdominal que incluya pelvis y retroperitoneo. Estas exploraciones se solicitan cada tres a seis meses los primeros tres años y después anualmente hasta el décimo año.
- TC tóraco-abdominal basal; después, sólo si se precisa a partir de la sospecha clínica o por otras pruebas.

Además incluir:

- TC cervical: en melanomas de cabeza y cuello.
- TC abdómino-pélvico: en melanoma por debajo de la cintura.
- PET:

Para re-estadificación en caso de recaída.

Si sospecha clínica o radiológica de recidiva tumoral única susceptible de tratamiento quirúrgico, para la confirmación de que realmente es única. En estos casos realizar además TC/RMN craneal aunque no existan síntomas neurológicos.

-Otras exploraciones complementarias (RMN, RMN cerebral o de columna, gammagrafía de rastreo óseo, etc.) se deben solicitar si están indicadas por la sospecha clínica,

### **Seguimiento de pacientes con enfermedad metastásica a distancia (estadio IV)**

Habitualmente, el seguimiento se realiza por el oncólogo, de forma individualizada para cada paciente, procurando una asistencia continuada.

Las exploraciones y pruebas complementarias se indican según la situación clínica y el tratamiento realizado.

Estos pacientes requieren actuación multidisciplinar, según pautas del Comité de Melanoma.

## **Bibliografía recomendada**

**Balch CM, ed.** Cutaneous melanoma, 5th edition. Quality Medical Publishing, St. Louis, 2009.

**Dummer R, Bosch U, Panizzon R et al.** Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Dermatology* 2001; 203:75-80.

**Francken AB, Bastiaannet E, Hoekstra HJ.** Follow-up in patients with localised primary cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 2005; 6:608-21.

**Garbe C, Schadendorf D, Stolz W, et al.** Short German Guidelines: malignant melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6 Suppl 1:S9-S14.

**Jost LM, Jelic S, Purkalne G.** ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cutaneous malignant melanoma. *Ann Oncol* 2005; 16 Suppl 1:i66-8.

**Lang PG.** Current concepts in the management of patients with melanoma. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3:401-26.

**Leiter U, Marghoob AA, Lasithiotakis K et al.** Costs of the detection of metastases and follow-up examinations in cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2009; 19:50-7.

**Mangas C, Paradelo C, Puig S et al.** Valoración inicial, diagnóstico, estadificación, tratamiento y seguimiento de los pacientes con melanoma maligno primario de la piel. Documento de consenso. *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101:129-42.

**Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, et al.** Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *Br J Dermatol* 2010; 163:238-56.

**Moreno Nogueira, JA.** Melanomas. Arán, 2008.

**NCCN (National Comprehensive Cancer Network).** Clinical practice guidelines in melanoma. 2010. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)



## Tratamiento adyuvante y de la enfermedad diseminada

***Pablo Cerezuela Fuentes, Mariano Porras Martínez***

## Introducción

Pese a un correcto tratamiento quirúrgico el melanoma cutáneo recidiva hasta en un tercio de los pacientes. En presencia de afectación ganglionar las recaídas locorregionales tras linfadenectomía llegan hasta el 50% de los casos y a distancia entre el 60-70 %.

El factor pronóstico más importante a la hora de decidir el beneficio de un tratamiento adyuvante es el estadio tumoral, principalmente la presencia de afectación ganglionar.

Actualmente se acepta que los pacientes que más se pueden beneficiar de un tratamiento adyuvante son aquellos con enfermedad en estadio III y en aquellos estadios II con ulceración o espesor de 4 mm o más.

El tratamiento adyuvante (principalmente con inmunoterapia) tiene la intención de disminuir la posibilidad de recurrencia de la enfermedad y la de aumentar la supervivencia, con los mínimos efectos secundarios posibles.

Si la enfermedad se presenta en un estadio metastásico, el objetivo del tratamiento será paliativo, pretendiendo el mejor control posible de los síntomas y la mejor calidad de vida del paciente, siendo la supervivencia un objetivo secundario.

Las decisiones terapéuticas, se deberían tomar siempre dentro un equipo multidisciplinar.

## Tratamiento adyuvante

Aunque existen aún muchas cuestiones sin resolver en cuanto al uso de interferón en adyuvancia (como qué interferón usar, cuánto tiempo, qué dosis, entre otras), las dosis altas de interferón son la única alternativa en adyuvancia que hasta la fecha ha demostrado un beneficio en la supervivencia libre enfermedad, y, en algunos trabajos, un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia global. En 1996 se aprueba, a pesar de la toxicidad que conlleva, el uso de dosis elevadas de interferón alfa para el tratamiento adyuvante del melanoma reseado de alto riesgo (pauta de Kirkwood), que consiste en una fase de inducción de 4 semanas con 20 millones de unidades (MU) por m<sup>2</sup> al día durante 5 días a la semana, seguido de 10 MU/m<sup>2</sup> al día, tres días a la se-

mana durante 11 meses. Actualmente es el tratamiento adyuvante aceptado en la mayor parte de los países europeos, aunque no es reconocido como tal en algunas guías clínicas, alegando que su impacto en la supervivencia libre de enfermedad es de dudoso significado clínico, y que el impacto en supervivencia global es < 5 %, asociándose su uso a una toxicidad importante.

Están todavía en marcha los estudios que intentan conocer el papel de la radioterapia en el tratamiento adyuvante del melanoma, si bien existen datos respecto de la relevancia y utilidad de ésta en situaciones concretas. Aunque la razón de riesgo-beneficio está todavía por determinar, debería considerarse en los grupos de alto riesgo de recaída. Estos grupos de alto riesgo son los pacientes con enfermedad local cuando los márgenes de resección son insuficientes o están afectados, principalmente en estadios T4a, lentigos o melanoma de mucosas, en melanomas desmoplásicos con extenso componente neutrotópico y en satelitosis. De la misma manera, se consideran pacientes de alto riesgo, aquellos con afectación locorregional (estadio III) en la que el vaciamiento ganglionar muestra extensión extracapsular, 4 o más ganglios afectados (en cuello se debe considerar si son 2 ó más) y un tamaño ganglionar de 3 cm o mayor (en cuello considerar 2 cm).

Habitualmente con un solo criterio es suficiente, salvo para la región inguinal que requiere dos criterios.

La dosis recomendada es de 45-50 Gy en 20-25 fracciones en 4-5 semanas.

La radioterapia se debe plantear tras la cirugía de la enfermedad recurrente principalmente si existen dudas sobre la extensión de la cirugía o la posibilidad de rescate quirúrgico posterior.

La radioterapia adyuvante se trata de un tratamiento poco tóxico, que se administra en 2-5 semanas y que, aunque no aumenta la supervivencia global, presenta elevadas tasas de control loco-regional.

Otras situaciones en las que se debe considerar el uso de radioterapia serían:

- En recaídas ganglionares exclusivas tras cirugía. Recomendado 48-60 Gy en 20-30 fracciones en 4-6 semanas.
- En pacientes con criterios de inoperabilidad.
- Tratamiento adyuvante en melanoma de mucosas.

## Tratamiento del melanoma diseminado

Las opciones terapéuticas en el melanoma diseminado o metastásico incluyen la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia y la inmunoterapia. La intención del tratamiento es paliativa. Las decisiones terapéuticas se deben tomar siempre dentro un equipo multidisciplinar .

### Cirugía.

Como se comenta en el capítulo “Manejo quirúrgico” la metastatectomía en enfermedad oligometastásica podría estar indicada (piel, cerebro, pulmón, intestino...) comunicándose supervivencias medias de hasta 21 meses. Debe considerarse también para prevenir o tratar situaciones de ulceración o dolor, entre otras.

### Radioterapia.

La situación más frecuente es la de metástasis en el sistema nervioso central (SNC). El tratamiento convencional es la irradiación de todo el contenido cerebral (holocraneal), con mejoría de la sintomatología en el 50-70% de los casos. La radiocirugía estereotáxica o la radioterapia estereo-táxica fraccionada pueden ser de gran utilidad, principalmente en pacientes con buen estado funcional y con pocas (1-3) lesiones cerebrales.

La radioterapia también se utiliza para controlar adecuadamente el dolor ocasionado por las metástasis óseas o los cuadros de compresión medular. En este contexto, se podrían resumir las indicaciones en:

- Metástasis cerebrales:
  - Radiocirugía esterotáxica craneal de entrada, si son menos de tres metástasis menores de 3 cm, con la enfermedad sistémica controlada y el IKP es mayor o igual al 70%.
  - Radioterapia holocraneal, valorando cirugía de rescate.
- Metástasis cerebrales resecaadas: Si se utiliza resección quirúrgica se recomienda tratamiento holocraneal adyuvante posterior.

- Metástasis viscerales sangrantes (hígado, pulmón,...): indicado hipo-fraccionamiento con dosis fracción  $\geq 3$  Gy
- Metástasis óseas dolorosas o con compromiso neural: se recomienda esquema 10 fracciones de 3 Gy en 2 semanas.
- Metástasis sangrantes no SNC: 5 fracciones de 4 Gy en 1 semana
- Pacientes  $< 65$  años con IK  $>70\%$  y metástasis no SNC, 15 fracciones de 2.5 Gy en 3 semanas.
- Enfermedad locorregional avanzada.

### Tratamiento sistémico.

- Quimioterapia y agentes biológicos.

Ningún tratamiento ha demostrado aumento significativo de la supervivencia, aunque si se ha demostrado más eficaz que el mejor tratamiento de soporte consiguiendo, en algunos casos, excelentes respuestas paliativas aunque de escasa duración. La mayoría de los tratamientos activos presentan tasas de respuestas bajas, no mayores del 20%.

La pauta aceptada como habitual en melanoma metastásico es *dacarbacina (DTIC)*, con un porcentaje de respuestas en torno al 20% a dosis de 250 mg/m<sup>2</sup> iv/día x 5 días cada 4 semanas; existen diversas pautas con dacarbacina, que no parecen modificar las respuestas. En ensayos fases III, las combinaciones de fármacos no obtiene mejores resultados que dacarbacina en monoterapia.

Otros fármacos también activos son las nitrosoureas. De ellas la más activa es la *fotemustina*, obteniendo tasa de respuestas de hasta un 25%, con remisiones completas del 5-8%, y una de sus principales ventajas es la de atravesar la barrera hematoencefálica. Al comparar fotemustina con DTIC se verifica una clara superioridad en las respuestas (15% vs 7%) a favor de fotemustina, aunque sin diferencias estadísticamente significativas en la mediana de tiempo a la progresión y de supervivencia global. Este beneficio se observó tanto en los pacientes con metástasis cerebrales como en los pacientes que no presentaban metástasis cerebrales al principio del tratamiento (17% vs 7%).

La *temozolomida*, análogo de la dacarbacina presenta ciertas ventajas sobre ésta como la administración oral y la difusión a través de la barrera hematoencefálica, aunque la Agencia Española del Medicamento no tiene aprobado su uso en España para esta indicación.

Publicaciones recientes han modificado sustancialmente el panorama terapéutico del melanoma metastático pues, hasta junio de 2011, ningún tratamiento había demostrado un aumento de la supervivencia significativo. Un ensayo fase III ha demostrado un beneficio en la supervivencia de la combinación de ipilimumab más dacarbacina al compararlo con dacarbacina en primera línea de enfermedad metastásica. Otro ensayo fase III compara vemurafenib versus dacarbacina, mostrando una mejor supervivencia global y supervivencia libre de progresión en pacientes tratados con vemurafenib cuando presentan la mutación de BRAF V600E. Ante estos hallazgos podría recomendarse actualmente que un paciente de nuevo diagnóstico con melanoma metastático deba ser tratado con vemurafenib si porta la mutación BRAF V600E o, en caso contrario, con ipilimumab.

- Inmunoterapia.

La interleuquina-2 (IL-2) ha mostrado un 14.8% de respuestas globales, prolongadas en los casos con respuesta completa, pero a cambio de una importante toxicidad, lo que determina que no sea un tratamiento ofrecido habitualmente. Existen algunos datos sobre la administración de bajas dosis de IL-2, por vía subcutánea, generalmente en combinación con interferón.

Los interferones alfa han mostrado un pequeño porcentaje de respuestas en pacientes con melanoma diseminado, entre el 4 y el 24%, según los estudios, con una toxicidad aguda que desaparece al interrumpir el tratamiento.

La aparentemente elevada tasa de respuestas objetivas y la larga duración de éstas en los pacientes que obtenían respuestas completas podría sugerir que la quimio-inmunoterapia podría ser el régimen de elección en el tratamiento del melanoma diseminado, pero esta opción tiene limitaciones y aspectos negativos de gran trascendencia: implican tratamientos prolongados, a menudo en régimen hospitalario, presentan toxicidades importantes tanto en frecuencia como en gravedad, son tratamientos de elevado coste y que requieren de una gran colaboración por parte del paciente.

La bioquimioterapia no puede considerarse pauta de tratamiento habitual y debe ser utilizada dentro de ensayos clínicos; posiblemente exista un reducido grupo de pacientes con excelentes respuestas y largas supervivencias, pero por el momento, no es posible identificarlos convenientemente. Podría plantearse su uso en pacientes con enfermedad sintomática y rápidamente progresiva, en los que obtener una respuesta rápida de la enfermedad podría ser crucial para que pudieran recibir otros tratamientos posteriormente.

### **Bibliografía recomendada**

**Avril MF, Aamdal S, Grob JJ *et al.*** Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: A phase III study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1188-25

**Chapman PB, Hauschild A, Robert C *et al.*** Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med* 2011; 364:2507-2516

**Crosby T, Fish R, Coles B *et al.*** Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001215

**Eggermont A, Suci S, Santinami M *et al.*** Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial *Lancet* 2008; 372: 117-26

**Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N *et al.*** Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 158-66.

**Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS *et al.*** Interferon alfa 2-b adjuvant therapy of high risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7-17

**Robert C, Thomas L, Bondarenko I *et al.*** Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364:2517-2526

## Melanoma en el embarazo

***Antonio Ramírez Andreo***

## **Nevus melanocíticos y embarazo**

Históricamente se ha aceptado que los nevos melanocíticos (NM) sufren cambios durante el embarazo. Los dos primeros estudios prospectivos al respecto mostraban que en mujeres embarazadas y con síndrome del nevus displásico (SND), se observaban hasta cuatro veces más cambios en los NM que en estas mismas pacientes no estando embarazadas. En el otro estudio cuya población incluía gestantes sin SND se concluía que había poca tendencia al cambio de tamaño de los NM.

Posteriormente se ha realizado seguimiento dermatoscópico y con espectrofotometría de NM en pacientes gestantes. El primero de los trabajos destaca la disminución global de pigmentación, así como el aumento de las estructuras vasculares, sin un aumento significativo del tamaño. Sin embargo, otro trabajo encuentra que el 20.6% de los NM en gestantes, aumenta de tamaño. Dado que la mayoría de los NM que crecieron se encontraban en áreas anatómicas susceptibles de expansión (ej: abdomen), los autores atribuyen a este fenómeno el cambio de tamaño detectado. Por último, el estudio de espectrofotometría no detectó variaciones en el tamaño durante el embarazo.

Así pues, se puede concluir que, con la evidencia actual y con la excepción de mujeres con SND, no debemos asumir como normal cambios significativos en los NM de la gestante. En estos casos estaría indicada la realización de una biopsia escisional con anestesia local, siendo seguro el uso de lidocaína.

## **Pronóstico**

Varios estudios epidemiológicos de la segunda mitad del siglo XX atribuyeron un pronóstico peor a las mujeres diagnosticadas de melanoma durante la gestación. El principal argumento en contra de dichos trabajos es que, algunos de ellos, no incluyeron como variable el índice de Breslow. Posteriormente han aparecido varias publicaciones que sí lo han incluido y han mostrado que no existe una modificación del pronóstico en pacientes embarazadas diagnosticadas de melanoma, aunque en dos de estos trabajos se observó una reducción del periodo libre de enfermedad.

En el melanoma se han descrito al menos dos tipos de receptores estrogénicos ( $\alpha$  y  $\beta$ ). Parece que los melanomas de mayor profundidad y metastásicos ex-

presan un menor número de receptores  $\beta$ . Este hecho no apoya el concepto del sinergismo de los estrógenos en la progresión tumoral del melanoma.

Queda por esclarecer el papel de células fetales con diferenciación angioide que se han hallado en el interior de algunos melanomas en mujeres gestantes.

## **Estadificación**

Durante la estadificación de la gestante diagnosticada de melanoma siempre existe el temor de posibles daños fetales. La radiografía de tórax es una prueba segura si se usa alguna pantalla barrera para el feto (ej. delantal de plomo). La ecografía abdominal es una prueba sencilla y segura para descartar afectación abdominal y pélvica. Con respecto a la RMN, debido al calentamiento de los tejidos embrionarios, sería recomendable evitarla durante el primer trimestre (embriogénesis). La tomografía compute-rizada supone la técnica que más radiación emite y teóricamente la menos recomendable.

Con respecto a la técnica del ganglio centinela, no existe una recomendación formal, aunque en varias series publicadas en las que se practicó dicha técnica no se observaron incidentes durante el embarazo ni el parto, y tampoco se describieron alteraciones del recién nacido. Es posible la utilización de radiotrazador isotópico, con una exposición del feto considerada segura. Debe señalarse que el uso de colorantes vitales está contraindicado en la mujer gestante.

Es fundamental que tras el parto se realice un examen macroscópico y microscópico de la placenta para descartar metástasis placentarias, así como realizar una ecografía abdominal del recién nacido para descartar afectación visceral.

## **Tratamiento**

Si el estado general de la gestante lo permite, el tratamiento consistirá en una exéresis total, usando lidocaína como anestésico local. Únicamente en el caso de escisiones amplias podría usarse adrenalina a diluciones de 2.5-5  $\mu\text{gr/ml}$ .

No existe una recomendación basada en estudios prospectivos sobre la realización de ampliación de márgenes quirúrgicos, de tal modo que su realiza-

ción antes o después del parto, deberá ser consensuada entre la paciente y el equipo médico, teniendo en cuenta que esta guía propone que dicho procedimiento se realice en el menor tiempo posible tras la confirmación histológica de melanoma.

Con respecto a la gestante con melanoma metastásico no existen guías terapéuticas. El tratamiento con interferón y dacarbazina no ha mostrado defectos congénitos en los escasos casos publicados. Teniendo en cuenta que hasta el momento ninguno de estos tratamientos ha aumentado el tiempo de supervivencia, parece razonable esperar al postparto para que sean iniciados.

### **Aspectos sobre reproducción y tratamientos hormonales**

Al menos dos estudios de caso-control y otro retrospectivo muestran que, las mujeres diagnosticadas de melanoma no metastásico, no deberían retrasar la maternidad por esta causa. Aquellas pacientes diagnosticadas de melanoma con  $> 1$  mm de Breslow y/o ulcerados, deberían retrasar la maternidad al menos 3 años, que corresponde con el intervalo de mayor probabilidad de recaída.

La evidencia científica hasta el momento actual no demuestra una asociación causal entre los anticonceptivos orales, la inducción hormonal de la ovulación o la terapia hormonal sustitutiva y el melanoma. Por tanto, no hay una recomendación formal que desaconseje su uso en aquellas mujeres diagnosticadas de melanoma durante el embarazo, el periodo de fertilidad o en postmenopausicas tratadas.

## **Bibliografía recomendada**

**Daly TA, Burmeister BH, Smithers BM *et al.*** Radiotherapy for metastatic melanoma presenting in pregnancy. *Australas Radiol.* 2006; 50:598-603.

**Driscoll MS, Grant-Kels JM.** Nevi and melanoma in the pregnant woman. *Clin Dermatol.* 2009; 27:116-121.

**Driscoll MS, Grant-Kels JM.** Estrogen receptor expression in cutaneous melanoma. *Arch Dermatol.* 2009; 145:73-5.

**Kaae J, Andersen A, Boyd HA *et al.*** Reproductive history and cutaneous malignant melanoma: a comparison between women and men. *Am J Epidemiol.* 2007; 165:1265-1270.

**Koomen ER, Joosse A, Herings RM *et al.*** Does use of estrogens decrease the Breslow thickness of melanoma of the skin? Oral contraceptives and hormonal replacement therapy. *Melanoma Res.* 2009; 19: 327-332.

**Lens M, Rosdahl I, Newton-Bishop J.** Cutaneous melanoma during pregnancy: is the controversy over? *J Clin Oncol.* 2009; 27:11-12.

**Olesen AV, Parner ET, Mortensen PB *et al.*** Prenatal risk factors for cutaneous malignant melanoma: follow-up of 2,594,783 Danes born from 1950 to 2002. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18:155-161.

**O'Meara AT, Cress R, Xing G *et al.*** Malignant melanoma in pregnancy. A population-based evaluation. *Cancer.* 2005; 103:1217-1226.

**Pagès C.** Management and outcome of metastatic melanoma during pregnancy. *Br J Dermatol.* 2010; 162:274-281.



## Melanoma en niños

***Antonio Ramírez Andreo***

## Introducción

Podemos definir al melanoma infantil como aquel que aparece desde el nacimiento hasta los 14 años, no habiendo consenso en este límite superior, lo cual dificulta la comparación de las distintas series de casos pediátricos.

Una clasificación inicial dentro del melanoma infantil es la que diferencia el melanoma congénito, que ya está presente en el nacimiento, y se debe a la potencial transmisión desde la madre por vía transplacentaria. Así pues, en mujeres embarazadas diagnosticadas de melanoma metastásico es fundamental el examen minucioso de la placenta para descartar su afectación. Se estima que el riesgo de melanoma congénito ante la presencia de implantes placentarios es de, aproximadamente, el 22%.

## Epidemiología

Al igual que en el adulto, la incidencia de melanoma infantil ha aumentado en las últimas tres décadas. Sigue siendo una enfermedad poco frecuente en la infancia que supone el 1-4% de los tumores pediátricos y el 1-3% de todos los casos de melanoma. El porcentaje de niñas con melanoma se incrementa con la edad, alcanzando un claro predominio femenino por encima de los 10 años y siendo el porcentaje de varones en el grupo de menos edad (1 a 4 años) del 60,7%. La localización más frecuente en niñas es en las piernas y en niños en el tronco.

El melanoma infantil es extremadamente raro en menores de 10 años.

## Genética

Los mismos genes implicados en el melanoma del adulto están implicados en el melanoma infantil (*CDK2NA*, *MC1R*, *CDK4*).

## Clínica

La regla del ABCDE es también aplicable en esta población. Algunas formas clínicas como el melanoma amelanótico y el tipo granuloma piogénico, son

más frecuentes que en el adulto. Los tipos histológicos más frecuentes son el melanoma de extensión superficial y el nodular. El tipo lentigo maligno melanoma no está descrito en edad pediátrica.

La media del índice de Breslow en el melanoma infantil es mayor que en el adulto, probablemente por el retraso a la hora de plantear un biopsia/escisión.

Existen lesiones melanocíticas cuya histología es difícil de interpretar como maligna o benigna, son los denominados como tumores melanocíticos de potencial de malignización incierto. En algunas series estas lesiones han sido extirpadas como melanomas y se ha realizado biopsia de ganglio centinela, siendo positivo en varios casos, con una supervivencia del 100% hasta el momento.

### **Factores de riesgo**

- Pelo rubio/ pelirrojo.
- Color azul-verde de los ojos.
- Fototipo II de Fitzpatrick.
- Historia familiar de melanoma cutáneo/ocular y/o cáncer de páncreas.
- Presencia de múltiples nevus melanocíticos (>100) > múltiples nevus melanocíticos displásicos > múltiples léntigos solares.
- Residencia en latitudes cercanas al ecuador.
- Xeroderma pigmentoso.
- Inmunodepresión hereditaria o adquirida.
- Historia de neoplasias hematológicas o de órganos sólidos.
- Exposiciones agudas al sol/ampollas (>3 quemaduras antes de los 20 años)
- Exposición a lámparas de bronceado (a partir de 1 exposición).
- Nevus melanocítico gigante/melanosis neurocutánea.

## Lesiones precursoras

Hasta el 80 % de melanomas de la infancia aparecen “*de novo*”, sin embargo en ocasiones encontramos nevus melanocíticos asociados.

### • Nevus melanocíticos congénitos (NMC):

Son aquellos presentes ya en el nacimiento o que, apareciendo hasta 3 años más tarde, tienen la misma clínica e histología. Se clasifican según el tamaño estimado en el adulto, como norma general se multiplica por 2 el diámetro mayor de las lesiones del cuero cabelludo y por 3 las de otras localizaciones para dicha estimación.

- *NMC de pequeño y mediano tamaño*: De menos de 1,5 cm y entre 1,5-20 cm respectivamente. El riesgo de desarrollar melanoma a lo largo de la vida es menor del 1%, apareciendo a partir de la pubertad y estando en la unión dermoepidérmica su localización inicial.

- *NMC gigantes*: De > 20 cm de diámetro. La probabilidad de desarrollar melanoma a lo largo de la vida es de aproximadamente el 5%. En estos casos el melanoma no es exclusivamente cutáneo, pudiendo aparecer también en sistema nervioso central, ojos, incluso otros órganos. Hasta el 50-60% de los casos se dan en los primeros 5 años de vida. Su localización es a nivel de dermis-subcutáneo, con lo que son difíciles de detectar, al menos inicialmente, a simple vista. La exéresis radical de estas lesiones puede disminuir el riesgo de desarrollar melanoma, pero no desaparece. Los principales factores predictores son:

- NMC de 40- 60 cm (estimado en el adulto).
- Múltiples nevus melanocíticos satélites (>20).
- Localización troncular.

- *Nevus spilus*: con una prevalencia de 2-3% en la población, es considerado un subtipo de NMC. Se han descrito melanomas en el seno de estas lesiones, aceptándose que existe mayor riesgo a mayor tamaño de la lesión.

## **Tratamiento**

### • Quirúrgico.

Se recomienda exéresis siguiendo las mismas recomendaciones que en el adulto (capítulo “Manejo quirúrgico del melanoma”). En relación con la técnica de biopsia del ganglio centinela, esta es útil y segura para el estudio de extensión del melanoma. En la edad pediátrica el porcentaje de positivos en la biopsia del ganglio centinela es mayor que en adultos, incluso ajustando por Breslow. Lo cual podría explicarse al menos parcialmente, por un comportamiento biológico distinto.

### • Inmunoterapia/quimioterapia

No existen guías de tratamiento a este respecto, utilizándose las guías actuales para el adulto, tanto en la adyuvancia con interferón alfa-2b como en la quimioterapia.

## **Pronóstico**

Aunque los factores pronóstico en el melanoma infantil son iguales a los del melanoma del adulto, dentro del primero la mortalidad es mayor conforme aumenta la edad, independientemente del índice de Breslow.

### **Bibliografía recomendada**

**Berk DR, LaBuz E, Dadras SS *et al.*** Melanoma and melanocytic tumors of uncertain malignant potential in children, adolescents and young adults--the Stanford experience 1995-2008. *Pediatr Dermatol.* 2010; 27:244-254.

**Ducharme EE, Silverberg NB.** Pediatric malignant melanoma: an update on epidemiology, detection, and prevention. *Cutis.* 2009; 84:192-198.

**Howman-Giles R, Shaw HM, Scolyer RA *et al.*** Sentinel lymph node biopsy in pediatric and adolescent cutaneous melanoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17:138-143.

**Lambie M, Nadler C, Glat P *et al.*** Infantile Melanoma, a Triple Threat: Diagnosis and Management. *Ann Plast Surg.* 2011; 67:85-89

**Lange JR, Palis BE, Chang DC *et al.*** Melanoma in children and teenagers: an analysis of patients from the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol.* 2007; 25:1363-1368.

**Mills O, Messina JL.** Pediatric melanoma: a review. *Cancer Control.* 2009; 16:225-233.

**Paradela S, Fonseca E, Pita-Fernández S *et al.*** Prognostic factors for melanoma in children and adolescents:a clinicopathologic, single-center study of 137 Patients. *Cancer.* 2010; 116:4334-4344.

**Raval MV, Bilimoria KY, Bentrem DJ *et al.*** Use of sentinel lymph node biopsy for melanoma in children and adolescents. *J Surg Oncol.* 2010; 102:634-639.

## Inmunología y melanoma

*Alfredo Minguela Puras, José Antonio Campillo Marquina*

## Componentes del sistema inmunitario

El sistema inmunitario posee múltiples mecanismos para hacer frente a las infecciones y procesos tumorales. En primer lugar actúan los mecanismos de la *inmunidad innata*, que se activan de forma inmediata (vía alternativa del complemento, macrófagos y mastocitos) o inducida (inflamación, respuestas de fase aguda, interferones y células NK). Si estos mecanismos no son eficaces se desarrolla la *inmunidad adaptativa o adquirida* (mediada por los linfocitos T y B). En la respuesta adaptativa los linfocitos T y B reconocen al antígeno específico, proliferan y se diferencian, adquiriendo sus funciones efectoras contra el agente extraño. Además, se establece un estado de *memoria específica del antígeno* que permite en un posterior encuentro, una eliminación más rápida y vigorosa del mismo.

Tanto la respuesta celular específica como la innata están fuertemente reguladas, con el principal objetivo de mantener la homeostasis y la tolerancia frente a antígenos propios. En los últimos años, se han descrito diversos tipos de células reguladoras pertenecientes básicamente a todas las estirpes celulares que componen el sistema inmunitario: mieloides, linfoides B, T y NK. Pero quizás las que han adquirido mayor relevancia han sido las *células T reguladoras naturales*, caracterizadas por ser linfocitos T con elevada expresión del receptor de IL-2 (CD25) y la proteína FoxP3. Como en muchos otros aspectos de la respuesta inmunitaria, estas células son importantes en melanoma por contribuir de forma decisiva a la inducción de tolerancia frente al tumor, favoreciendo su progresión y diseminación.

Como hemos visto, el sistema inmunitario se compone de diversos tipos de células que funcionan de forma coordinada tanto por comunicación célula a célula mediante receptores de membrana, como por factores solubles que secretan muchas de estas células. Estos factores son de diversos tipos pero los principales son *citocinas* y *quimioquinas*. Ambas son moléculas proteicas de pequeño tamaño que regulan diversas facetas del funcionamiento y tráfico de todas las células del sistema inmunitario.

## Terapia de base inmunológica en melanoma

La inmunovigilancia, o como se conoce actualmente *inmunoedición*, sostiene que en el desarrollo de un tumor el sistema inmunitario pasa por tres fases: en la primera el sistema inmunitario es capaz de reducir y en algunos casos eliminar el tumor, esta fase se continúa con una etapa de equilibrio, hasta que algunas células del tumor adquieren ventajas que favorecen la evasión de la respuesta inmunitaria, e inducen tolerancia.

Las células de melanoma siguen diversas estrategias para evitar la inmunovigilancia, por ejemplo inhiben la maduración de las células presentadoras de antígeno, previenen la activación completa de las células T y/o modulan negativamente las células efectoras de la respuesta inmunitaria. Un mecanismo de escape a la respuesta inmunitaria es la pérdida o reducción de expresión de HLA-I, esto evita la respuesta anti-tumoral de linfocitos T, pero favorecería la respuesta de células NK. No obstante, melanomas con pérdida de expresión de HLA-I tienen peor pronóstico, lo que sugiere que de forma natural las células NK tienen una actividad anti-melanoma limitada. El melanoma es un tumor inmunogénico y por tanto susceptible de responder a inmunoterapia. Recientemente, se ha descrito que existe una relación directa entre la densidad de células dendríticas maduras (LAMP+) y células T activadas (CD25+ y OX40+) que infiltran el melanoma y una mejor supervivencia de los pacientes.

Las estrategias inmunoterapéuticas que en la actualidad se están ensayando en melanoma se dirigen a controlar elementos reguladores clave del sistema inmunitario, con el objetivo de bloquear la tolerancia y promover respuestas antitumorales efectivas.

Brevemente describiremos las estrategias actualmente aprobadas para uso terapéutico (IFN $\alpha$  e IL-2), y las que están en diferentes fases de ensayo clínico o desarrollo.

### Terapia con IFN $\alpha$ e IL-2

El *interferón alpha* (IFN $\alpha$ ) es un interferón de tipo I con efectos pleiotrópicos entre los que se incluye un efecto anti-tumoral. El IFN $\alpha$  fue la primera citocina exógena que demostró actividad antitumoral en melanoma avanzado, con

respuestas positivas en aproximadamente el 20% de los pacientes. En 1996 la FDA aprobó el uso del interferón como adyuvante en melanoma. Sin embargo, los efectos secundarios son considerables: síntomas de gripe, anorexia, fatiga y depresión. La actividad antitumoral de IFN $\alpha$  se ejerce directamente sobre las células del tumor, pero también indirectamente potenciando la respuesta antitumoral, en buena medida a través de una activación más potente de las células dendríticas, que sostienen una mayor diferenciación de las células T efectoras citolíticas.

Fruto de la potenciación de la respuesta inmunitaria es la aparición de fenómenos autoinmunes. En estos casos el tratamiento con IFN $\alpha$  se asocia a una mejor respuesta antitumoral.

Factores que favorecen el escape inmunológico del melanoma	
Células de Melanoma	Células dendríticas
↓ Expresión HLA-I y antígenos de melanoma	↓ CD80, CD86, CD40 (Favorece fenotipo inmaduro)
↑ Moléculas inductoras apoptosis (FasL, B7-H1)	↑ IL-10 e IDO (Favorece actividad reguladora/supresora)
↑ Moléculas inhibidoras (B7-H3, B7-H4)	↓ Secreción de citoquinas inflamatorias
↑ Secreción citoquinas inhibidoras (TGF- $\beta$ , IL-10)	↓ Presentación antigénica
↓ Apoptosis del propio tumor	
	Células Th CD4+
Células citotóxicas	↑ IL-4, IL-10 e IL-13 (polarización Th2 y Th3)
↓ Actividad asesina de células T, NK y LAK	↑ Función de células T reguladoras naturales (Tregs)

*Interleuquina-2* (IL-2) fue la segunda citoquina exógena que demostró actividad antitumoral en melanoma, y fue aprobada por la FDA en 1998 para tratar melanomas avanzados en adultos. IL-2 juega un papel central en inmunoregulación y proliferación de linfocitos T. Diversos ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento del melanoma con dosis elevadas de IL-2, con o sin administración de linfocitos asesinos activados con citocinas *in vitro*, tenía efectos anti-tumorales.

La terapia con otras citocinas está siendo evaluada en diferentes modelos experimentales (TNF $\alpha$ , IL-7, IL-12 y IL-21)

### Trasferencia de linfocitos T autólogos.

Ensayos iniciales con transferencia de clones frente a MART-1 y gp100 expandidos *in vitro*, no mostraron eficacia clínica, sin embargo al conjugar la infusión de linfocitos infiltrantes del tumor (TIL), la inyección de IL-2 y la linfo-depleción por radio o quimioterapia, para permitir la expansión de los TIL trasferidos, se obtuvieron mejores resultados clínicos (respuestas iniciales en más del 50%). Dado que el tratamiento con IL-2 tiene efectos secundarios importantes, se está intentando realizar este tipo de ensayos con TIL transducidos con IL-2 exógena.

### Trasferencia alogénica de genes de TCR.

Tratando de evitar la necesidad de expandir los TIL *ex vivo*, se está intentando transferir los genes de TCR específicos de tumor (Ej. Mart-1) a linfocitos autólogos, sin embargo los primeros ensayos clínicos no han sido satisfactorios.

Las células NK son una alternativa ideal, o potencialmente adyuvante, a las terapias con células T, ya que las células NK generalmente atacan células tumorales que reducen la expresión de HLA-I. En este sentido recientemente se han descrito moléculas de crucial importancia para el reconocimiento y ataque de las células de melanoma por las células NK. El bloqueo de estas moléculas, principalmente DNAM-1 y ligandos de NKG2D (MICA y UL16-binding proteins [ULBP]), compromete la erradicación de células de melanoma en modelos preclínicos.

Comúnmente la quimioterapia incrementa la expresión de DNAM-1 y los ligandos de NKG2D, por lo que se podrían utilizar células NK como adyuvantes.

### Vacunas: inmunización in vivo contra antígenos de melanoma.

Las vacunas contra tumores tratan de incrementar en el huésped tanto el reconocimiento de las células tumorales como la respuesta linfocitaria antitumoral.

Las vacunas utilizadas en melanoma han utilizado mezcla de antígenos (generalmente células completas del tumor o mezcla de proteínas) o antígenos simples (proteínas purificadas o péptidos derivados como gp100, MAGE-

3, MART-1, NY-ESO, o Tirosinasa). Los ensayos clínicos con cualquier tipo de vacuna por sí sola han dado resultados clínicos muy limitados. Resultados ligeramente mejores se han obtenido con inmunizaciones utilizando células dendríticas cargadas con los antígenos tumorales, como es el caso de células dendríticas pulsadas con el antígeno NY-ESO-1 (presentado por HLA-DP), que indujo la expansión de células efectoras T específicas y respuestas duraderas en un paciente.

### **Nuevas estrategias**

Estas estrategias se dirigen a romper la tolerancia y estimular respuestas más efectivas, intentando favorecer la expresión de moléculas coestimuladoras sobre células dendríticas y promover la presentación de antígenos tumorales:

Bloqueo de CTLA-4. Es una molécula que regula negativamente la actividad de las células T una vez activadas. El bloqueo de la interacción de CTLA-4 con sus ligando B7 mediante anticuerpos monoclonales ha mostrado favorecer la erradicación de tumores en modelos preclínicos. En la actualidad se han llevado a cabo ensayos clínicos en fase-III con anticuerpos anti-CTLA-4 humanizados (*Tremelimumab*, *Ipilimumab*), con resultados prometedores y moderados efectos adversos: diarrea, dermatitis, prurito, colitis y fatiga.

Agonistas de TLR9. Los TLR son una familia de receptores celulares que reconocen patrones moleculares comunes a patógenos. TLR9 es un receptor intracelular que reconoce dinucleótidos cisteína-guanina sin metilar (CpG) típicos de DNA viral y bacteriano. Los agonistas de TLR9 inducen activación de células dendríticas e incrementa la expresión de moléculas coestimuladoras, favoreciendo la presentación antigénica. Además, favorecen la secreción de citocinas y quimiocinas y la activación de células NK. *PF-3512676* es un agonista de TLR9 que ha demostrado eficacia antitumoral frente a diversos tumores, incluyendo melanoma. Los efectos secundarios son leves, con reacciones en el lugar de inyección y síntomas gripales.

Bloqueo de PD1 (molécula de muerte programada-1) es una molécula que regula negativamente la respuesta adaptativa, modulando la activación de las células T. El ligando de PD1 (PD1-L) se expresa de forma constitutiva en linfocitos T y B, células dendríticas y macrófagos, aunque su expresión se incrementa tras su activación, en parte mediada por TLR-4. El incremento en la expresión de PD1 y su ligando se asocia a pérdida de respuesta frente a infecciones y tumores.

El bloqueo de la interacción PD1/PD1-L con anticuerpos monoclonales ha demostrado en pacientes con melanoma en grado III y IV que incrementa la generación de células citotóxicas específicas de melanoma, directamente al estimular su proliferación, e indirectamente al evitar su supresión por las células T reguladoras naturales (CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup>). Estos datos sugieren que el bloqueo de estas moléculas es un tratamiento esperanzador en melanoma.

Bloqueo de IDO. Indoleamine 2,3-dioxygenasa, es una enzima que favorece el reclutamiento de células T reguladoras naturales en el tumor, suprimiendo con ello a las células efectoras. Algunos estudios han asociado la elevada expresión de IDO en las células de melanoma con una peor supervivencia, una mayor agresividad y un mayor contenido de células reguladoras. La eficacia del bloqueo de IDO, con Etil piruvato o hidroxiamidina, se está ensayando con éxito en modelos preclínicos.

### **Bibliografía recomendada**

**Brody JR.** Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in metastatic malignant melanoma recruits regulatory T cells to avoid immune detection and affects survival. *Cell Cycle* 2009; 8:1930-4.

**Burke S.** New views on natural killer cell-based immunotherapy for melanoma treatment. *Trends in immunology* 2010; 31:339-45

**Hunder NN.** Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4+ T cells against NY-ESO-1. *N Engl J Med* 2008; 358:2698–703

**Johnson LA.** Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediate cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood* 2009; 114:535-46.

**Jorritsma A, et al.** Immunotherapeutic strategies: the melanoma example. *Immunotherapy*. 2009; 1:679-90.

**Neagu M, Constantin C, Tanase C.** Immune-related biomarkers for diagnosis/prognosis and therapy monitoring of cutaneous melanoma. *Expert Rev Mol Diagn* 2010; 10:897–919.

**Pasquali S, Mocellin S.** The Anticancer Face of Interferon Alpha (IFN-Alpha): From Biology to Clinical Results, with a Focus on Melanoma. *Current Medicinal Chemistry* 2010; 17:3327-36.

# Factores Psicosociales. Cuidados Paliativos. Enfoque Multidisciplinario

***Carmen Gómez Coldefors***

## Introducción

El cáncer es una enfermedad que provoca un gran impacto, no sólo físico, sino también psicológico en la persona que lo padece, en su entorno familiar y social, e incluso en los profesionales sanitarios.

El estudio de las dimensiones psico-lógicas, sociales y conductuales del cáncer puede realizarse desde dos perspectivas: a) los comportamientos, hábitos y estilos de vida que predisponen al desarrollo de la enfermedad oncológica o a la mortalidad por cáncer (perspectiva psicobiológica); b) las respuestas frente a la amenaza del cáncer en sus diferentes fases y la planificación de las intervenciones que deben formar parte del tratamiento oncológico integral y multidisciplinario (perspectiva psicosocial), aspecto este último que constituye el tema del presente capítulo.

## Adaptación psicosocial al cáncer

El ajuste o adaptación psicosocial al cáncer es un proceso continuado en el que cada paciente busca aliviar su sufrimiento emocional, solucionar problemas específicos relacionados con el cáncer, o controlar los acontecimientos vitales influidos por la enfermedad. Esta adaptación al cáncer no es un suceso aislado y simple, sino una serie de respuestas complejas y variables según el curso de la enfermedad.

Una buena adaptación es la que consigue reducir al mínimo los trastornos funcionales, regula el sufrimiento emocional y mantiene la participación activa del enfermo en aquellos aspectos de la vida que continúan teniendo valor e importancia para él.

## Modelo de adaptación psicosocial al cáncer

El modelo de Folkman, actualizado por Holland, explica que la actuación del enfermo ante un acontecimiento vital estresante y amenazante como es el cáncer consta de dos procesos:

- **Valoración:** es la evaluación individual del significado atribuido al cáncer según las propias ideas o creencias personales, con la adecuación posterior

de los recursos con los que cuenta la persona para afrontarlo. El nivel de sufrimiento de un enfermo puede definirse como el equilibrio o la proporción entre las amenazas que plantea una determinada situación y los recursos disponibles para manejar eficazmente las exigencias planteadas. La mejor manera de aliviar el sufrimiento será disminuir el grado subjetivo de amenaza que plantea cada acontecimiento y ofrecer los recursos más apropiados.

- **Afrontamiento:** lo constituyen los pensamientos y las conductas específicas del enfermo para adaptarse a la enfermedad. Las tres estrategias principales de afrontamiento son: emociones que ayuden a aliviar el sufrimiento (negación, huida, aceptación, petición de ayuda...); resolución de los problemas específicos planteados (búsqueda de información sobre la enfermedad o los tratamientos, recursos sociales); descubrimiento de nuevos significados (el cáncer es una enfermedad crónica en lugar de un sinónimo de muerte).

El estilo de afrontamiento propio de cada persona es la estrategia más común y mantenida que utiliza para enfrentarse a las diferentes situaciones estresantes de su vida, y está muy relacionada con el tipo de personalidad. Existen cinco estilos de afrontamiento principales: espíritu de lucha, evitación/negación, aceptación estoica, preocupación ansiosa y desamparo/desesperanza.

### **Factores que influyen en la adaptación psicosocial al cáncer**

La eficacia de los tratamientos contra el cáncer debe medirse no sólo en términos de supervivencia o de periodos de remisión de la enfermedad, sino también en términos de la calidad de vida del paciente, del grado de funcionamiento social y familiar, y del nivel de malestar físico y emocional.

Los factores que influyen en la adaptación al cáncer dependen del contexto sociocultural, del estado psicológico del paciente y de la propia enfermedad oncológica.

- Algunas variables sociales se han asociado con un mayor grado de malestar psicológico: edad joven, sexo femenino, problemas familiares, hijos de corta edad, dificultades económicas o laborales, acontecimientos vitales estresantes en el último año, pocas relaciones sociales de apoyo.

- Los factores psicológicos que influyen en la adaptación al cáncer dependen de las preocupaciones o miedos asociados a la propia enfermedad (variables según su fase evolutiva), o a los tratamientos que alteran la imagen corporal (cirugía, quimioterapia, radioterapia); el miedo a la muerte puede persistir durante todo el curso de la enfermedad.

Los cambios en el estilo de vida debidos a las rutinas impuestas por las visitas continuas al hospital alteran gravemente la calidad de vida diaria y tienen a veces importantes repercusiones en las relaciones familiares.

La percepción subjetiva de la calidad de vida depende de factores individuales relacionados con la personalidad del enfermo: los más pesimistas e introvertidos perciben una peor calidad de vida y una mayor toxicidad de los tratamientos en relación a los más optimistas.

- La localización del **cáncer**, el estadio de la enfermedad, el tipo de tratamiento, el pronóstico, o las oportunidades de rehabilitación funcional influyen en gran medida en la adaptación a la enfermedad.

Con frecuencia los pacientes buscan segundas opiniones, información sobre la enfermedad o los tratamientos de fuentes no siempre bien acreditadas (personas conocidas, páginas de internet...) con el fin de afrontar la incertidumbre sobre los resultados de los tratamientos, los molestos efectos tóxicos, o los sentimientos de soledad, estigmatización y culpa.

Una buena relación médico-paciente favorece una experiencia de enfermedad más satisfactoria y una mayor seguridad ante el futuro del enfermo.

La finalización del tratamiento activo puede ser un momento de gran ambivalencia para los pacientes con cáncer o sus familias por la renovada sensación de vulnerabilidad que aparece al cesar los esfuerzos médicos para luchar contra la enfermedad.

La ansiedad y la preocupación normales, a menudo, se intensifican cuando se acercan las fechas de las visitas para revisión (síndrome de Damocles). Una reacción de angustia extrema y de renovado sufrimiento psicológico puede aparecer en el momento de la recidiva; estas reacciones comunes no indican necesariamente una psicopatología: pueden abordarse manteniendo la esperanza y cambiando las expectativas iniciales hacia la mejora de la calidad de vida, el alivio del sufrimiento, o la búsqueda de la espiritualidad.

Los supervivientes de cáncer pueden experimentar diferentes tipos de sufrimiento: ansiedad por el miedo a la recidiva; sensación de vulnerabilidad; recuerdos condicionados sobre la quimioterapia (olores, imágenes) que provocan ansiedad y náuseas; síntomas de estrés post-traumático (pensamientos negativos recurrentes, sentimientos de distanciamiento de los demás); preocupaciones sobre la imagen corporal o la sexualidad.

### **La intervención psicosocial en Oncología.**

El desarrollo de la psico-oncología a mediados de los años setenta del siglo pasado es el resultado de la superación de dos barreras históricas: el cáncer como enfermedad oculta cuyo diagnóstico no podía llegar a revelarse a los propios enfermos, y la enfermedad mental como un tipo de trastorno equivalente a la locura.

El núcleo de la intervención psicosocial en oncología es la valoración y el tratamiento del sufrimiento o malestar que experimentan los enfermos oncológicos. Este malestar se define como una experiencia desagradable y multifactorial de naturaleza psicológica (cognitiva, conductual, emocional), social, y/o espiritual que dificulta una adecuada adaptación al cáncer, a sus síntomas físicos, o al tratamiento.

El malestar psicosocial abarca una continuidad de situaciones que van desde sentimientos normales de vulnerabilidad, tristeza y miedo, hasta problemas más invalidantes como la depresión mayor, la ansiedad generalizada, las crisis de pánico, el aislamiento social, y la pérdida del sentido vital o espiritual. La detección precoz, valoración y tratamiento de este malestar consiguen una mayor adherencia al tratamiento oncológico, una mejoría de la calidad de vida y de la comunicación con el enfermo, una disminución del desgaste profesional y del número de consultas médicas, y una reducción de la incidencia de cuadros ansioso-depresivos más graves.

La incidencia global de malestar psicosocial en los pacientes con cáncer está entre un 20-45% (en enfermos paliativos o candidatos a un trasplante de médula ósea puede alcanzar el 60%). La importancia de la valoración y el tratamiento del malestar psicosocial han servido para definirlo como la sexta constante vital después del pulso, la respiración, la tensión arterial, la temperatura y el dolor.

Es necesario disponer de una herramienta de detección rápida que permita diferenciar a los enfermos con mayor grado de malestar para una evaluación e intervención estructurada por un profesional competente. La autovaloración por el paciente mediante una escala visual analógica (EVA) de 0 a 10 (“termómetro del malestar”) ha demostrado su utilidad para seleccionar a los enfermos con un mayor nivel de malestar (a partir de 4-5 sobre 10).

La intervención psicosocial es uno de los componentes imprescindibles para una atención integral de los enfermos de cáncer y sus familias; existen estándares de calidad y guías clínicas de actuación bien definidas. El campo de intervención abarca todas las fases de la enfermedad oncológica: prevención (estilos de vida), fase preclínica (riesgo genético), diagnóstico inicial, fase curativa, supervivientes, recaídas, fase paliativa, final de la vida e integración de las terapias complementarias.

### **Cuidados al final de la vida: la importancia de acompañar al enfermo hasta el final.**

El cuidado continuo del paciente oncológico implica una atención integral a la persona enferma considerada como una realidad holística (biológica, psicológica, familiar, social y espiritual). Cuando nos acercamos al final de la vida, los objetivos del tratamiento son mantener la mejor calidad de vida posible (entendida ésta como la percepción subjetiva de vivir en condiciones dignas), aliviar el sufrimiento y humanizar la muerte. El cuidado siempre es activo, integral, coordinado y multidisciplinario, centrado en las necesidades individuales del enfermo.

La fragilidad y vulnerabilidad extremas no significan la pérdida de la autonomía moral del enfermo si se mantiene su capacidad para tomar decisiones, o si existen criterios contrastados de su voluntad expresada con anterioridad.

Un cuidado de calidad no sólo depende de una efectiva resolución de problemas, sino también de la cálida afectividad, del acompañamiento íntimo, de la cotidiana presencia continuada. Para asumir un sentido vital último puede ser necesario revisar la biografía, cerrar asuntos pendientes, despedirse, pedir perdón o perdonar, transmitir un legado, plantearse la existencia de vida después de la muerte.

## Bibliografía recomendada

**Adaptación al cáncer: ansiedad y sufrimiento (PDQ): versión profesional de la salud.** <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/adaptación/HealthProfessional/AllPages> [Consulta: el 16 de marzo de 2011.]

**Arranz P, Barbero JJ, Barreto P, Bayés R.** Sufrimiento y final de la vida: propuesta de un modelo de intervención. En: *Intervención emocional en cuidados paliativos. Modelos y protocolos.* Barcelona: Editorial Ariel, 2003; 15-32.

**Arranz P, Barbero JJ, Barreto P, Bayés R, eds.** Comunicación y bioética en cuidados paliativos. En: *Intervención emocional en cuidados paliativos. Modelos y protocolos.* Barcelona: Editorial Ariel, 2003; 141-181.

**Barroilhet S, Forjaz MJ, Garrido E.** Conceptos, teorías y factores psicosociales en la adaptación al cáncer. *Actas Esp Psiquiatr* 2005; 33: 390-397.

**Boesen EH, Ross L, Frederiksen K et al.** Psychoeducational intervention for patients with cutaneous malignant melanoma: a replication study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1270-1277.

**Bultz BD, Holland JC.** Emotional distress in patients with cancer: the sixth vital sign. *Commun Oncol* 2006; 3: 311-314. Disponible en: <http://www.communityoncology.net/journal/articles/0305311.pdf> [Consulta el 16 de marzo de 2011].

**NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines).** Distress Management. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/distress.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/distress.pdf) [Consulta el 14 de marzo de 2011].

**Valentín V, Murillo MT, Valentín M et al.** Cuidados continuos. Una necesidad del paciente oncológico. *Psicooncología* 2004; 1: 155-164.

## GUÍA DE CONSULTA RÁPIDA (2012)

## **FACTORES DE RIESGO**

Principales factores de riesgo considerados por orden de importancia

### **Muy importantes**

---

- Exposición solar:
  - Quemadura.
  - Exposición intensa e intermitente.
- Fuentes artificiales de radiación UV.

### **Importantes**

---

- Fenotipo:
  - Número elevado de nevos melanocíticos.
  - Fototipo bajo (I-II)
- Antecedentes familiares (melanoma familiar)
- Antecedentes patológicos (inmunodepresión; xeroderma pigmentoso).

## GRUPOS DE RIESGO

- Pacientes con antecedente de melanoma.
- Presencia de nevos congénito gigante (mayor a igual a 20 cm de diámetro o más del 5% de la superficie corporal).
- Presencia de más de 100 nevos melanocíticos comunes.
- Presencia de más de 5 nevos melanocíticos atípicos.
- Pacientes con historia familiar de 3 ó más casos de melanoma.

### Riesgo bajo

---

Paciente con antecedente personal de melanoma o con un familiar de primer grado con melanoma y que no tenga ninguna de las siguientes características:

- Fototipo claro / pelirrojo.
- Más de 50 nevos.
- Presencia de nevos atípicos.
- Presencia de daño solar.

### Riesgo intermedio

---

- Paciente con antecedente personal de melanoma o con un familiar de primer grado con melanoma y que tenga alguna de las características mencionadas en el grupo anterior.
- Paciente con un número de nevos entre 50-100.

### Riesgo alto

---

Paciente que presenta alguna de estas características:

- Más de 100 nevos.
- Múltiples nevos atípicos.
- Historia familiar de > 3 casos de melanoma.
- Múltiples melanomas con Historia familiar

## PREVENCIÓN DEL MELANOMA

### **Prevención primaria. Fotoprotección**

---

- Medidas de protección física:
  - Ropa, incluyendo gafas de sol, gorra y sombrero.
  - Maquillaje.
  - Otros: sombrillas, cristales tintados ...
- Protectores solares:
  - Con FPS mayor o igual a 15.
  - Aplicados unos 20 minutos antes de la exposición solar.
  - Repitiendo la aplicación al menos cada 2-3 horas.
  - Evitar la exposición solar directa entre las 12:00 y 17:00 horas, sobre todo durante el período estival.
  - Extremar las medidas de fotoprotección en menores de 18 años.
  - En lactantes no usar los fotoprotectores hasta los seis meses de edad.

### **Prevención secundaria. Regla A-B-C-D-E**

---

- A- Asimetría, tanto del contorno como del color o irregularidades
- B- Bordes irregulares
- C- Color no homogéneo: mezcla de matices en el color.
- D- Diámetro superior a 6 mm.
- E- Evolución o cambios en tamaño, forma, color o aparición de síntomas (como picor o dolor) o de signos (como inflamación o sangrado).

## MÁRGENES QUIRÚRGICOS RECOMENDADOS

Índice de Breslow (mm)	Márgenes recomendados (cm)
Melanoma in situ	0.5
Menor de 1	1
1-2	1-2
Mayor de 2	2

## INDICACIONES DE LA BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA

- Melanoma con índice de Breslow  $\geq 1$  mm.
- Melanoma con índice de Breslow menor de 1 mm:
  - Regresión
  - Ulceración
  - Clark IV o V
  - Índice mitótico  $\geq 1$  mitosis / mm<sup>2</sup>

## MODELO DE PROTOCOLO PATOLÓGICO PARA MELANOMA CUTÁNEO

### 1.- Filiación:

Nombre:

Apellidos:

Nº Hª Clínica:

Nº Biopsia:

Edad:

Sexo:

Fecha de la intervención quirúrgica:

### 2.- Localización:

#### 3.- Tipo de muestra (procedimiento quirúrgico):

- Biopsia escisional
- Biopsia incisional.
- Biopsia punch.
- Afeitado
- Reescisión.
- Linfadenectomía, ganglio centinela
- Linfadenectomía regional (especificar \_\_\_\_\_)
- Otras (especificar): \_\_\_\_\_

#### 4.- Tipo histológico:

- Léntigo maligno.
- Melanoma de extensión superficial.
- Melanoma nodular.
- Léntigo maligno melanoma.
- Melanoma lentiginoso acral.
- Otros (especificar): \_\_\_\_\_.

#### 5.- Fase de crecimiento:

- a) Radial:
  - Melanoma in situ
  - Melanoma microinvasor.
- b) Vertical.

#### 6.- Tamaño del tumor:

- Sólo si es visible macroscópicamente (dimensión máxima en cm).

#### 7.- Ulceración:

- Ausente      - Presente      - No determinada.

#### 8.- Espesor tumoral / Índice de Breslow (en milímetros).

#### 9.- Nivel de Clark.

#### 10.- Índice mitótico (mitosis por mm<sup>2</sup>)

**11.- Regresión tumoral:**

- Ausente
- Afecta a menos del 75 % de la lesión
- Afecta al 75 % o más de la lesión.

**12.- Infiltrado inflamatorio asociado al tumor (TIL):**

- Ausente
- No intenso
- Intenso

**13.- Invasión vascular: SI/NO****14.- Infiltración perineural: SI/NO****15.- Microsatelitosis: SI/NO****16.- Distancia a los márgenes de resección** ( medido en milímetros ).

- Resección completa SI/NO.
- Margen lateral más próximo . . . mms.
- Margen profundo. . .mms.

**17.- Lesión névica previa: SI/NO** (especificar en caso afirmativo).**18.- Estatus ganglionar:**

- Nº de ganglios examinados.
- Nº de ganglios con metástasis macroscópica y microscópica.
- Extensión extranodal SI / NO.
- En el ganglio centinela:
  - localización de la metástasis (subcapsular, intramedular, subcapsular, intramedular ).
  - tamaño del foco metastático mayor (en milímetros).

**19.- Patología molecular: (BRAF/V600E...).****20.- Otros:** tipo celular predominante, elastosis actínica de la piel sana peritumoral.

Fdo: .....

Fecha: .....

## CLASIFICACIÓN TNM (AJCC)

### Clasificación T

---

Tx: el tumor primario no puede ser valorado (curetaje, regresión severa)

T0: sin evidencia de tumor

Tis: melanoma in situ

T1: melanoma con espesor  $\leq$  1 mm

T1a: sin ulceración y menos de 1 mitosis/mm<sup>2</sup>

T1b: con ulceración o  $\geq$  1 mitosis/mm<sup>2</sup>

T2: melanoma con espesor entre 1.01 – 2.0 mm

T2a: sin ulceración

T2b: con ulceración

T3: melanoma con espesor entre 2.01 – 4.0 mm

T3a: sin ulceración

T3b: con ulceración

T4: melanoma con espesor  $>$  4 mm

T4a: sin ulceración

T4b: con ulceración

### Clasificación N

---

Nx: el estado ganglionar no puede ser valorado (linfadenectomía previa)

N0: ganglios negativos

N1: 1 ganglio linfático afectado

N1a: micrometástasis\*

N1b: macrometástasis\*\*

N2: 2 a 3 ganglios linfáticos afectados

N2a: micrometástasis\*

N2b: macrometástasis\*\*

N2c: metástasis en tránsito o satelitosis sin afectación ganglionar

N3: 4 o más ganglios linfáticos metastásicos, o ganglios linfáticos apelmazados, o metástasis en tránsito o satelitosis con ganglios linfáticos metastásicos

\* Micrometástasis diagnosticadas tras biopsia de ganglio centinela y linfadenectomía.

\*\* Macrometástasis definida como metástasis ganglionar detectable clínicamente confirmada con linfadenectomía o cuando la metástasis ganglionar presenta extensión extracapsular

### Clasificación M

---

M0: no metástasis evidenciables

M1a: metástasis cutáneas, subcutáneas o linfáticas

M1b: metástasis pulmonares

M1c: metástasis a distancia en cualquier otra localización o cualquier metástasis con LDH elevada

## ESTADIFICACIÓN TNM (AJCC)

Estadificación clínica				Estadificación patológica			
<b>Estadio 0</b>	Tis	N0	M0	<b>Estadio 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Estadio IA</b>	T1a	N0	M0	<b>Estadio IA</b>	T1a	N0	M0
<b>Estadio IB</b>	T1b	N0	M0	<b>Estadio IB</b>	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
<b>Estadio IIA</b>	T2b	N0	M0	<b>Estadio IIA</b>	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
<b>Estadio IIB</b>	T3b	N0	M0	<b>Estadio IIB</b>	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
<b>Estadio IIC</b>	T4b	N0	M0	<b>Estadio IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>Estadio III</b>	Tn	≥N1	M0	<b>Estadio IIIA</b>	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				<b>Estadio IIIB</b>	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
				<b>Estadio IIIC</b>	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					Tn	N3	M0
<b>Estadio IV</b>	Tn	Nn	M1	<b>Estadio IV</b>	Tn	Nn	M1

## SEGUIMIENTO

### **Estadio 0 (Melanoma *in situ*, Tis NO MO)**

Valoración clínica anual durante 3-5 años, que incluya:

- Anamnesis por aparatos.
- Exploración física:
  - Inspección de toda la superficie corporal.
  - Palpación desde la cicatriz hasta el territorio ganglionar locorregional correspondiente y de todos los territorios ganglionares accesibles.
  - Palpación abdominal (visceromegalias).

Además, una inspección de toda la superficie corporal debe realizarse periódicamente según grupo de riesgo:

- Riesgo bajo: revisión anual.
- Riesgo intermedio: 6 meses.
- Riesgo alto: 3-4 meses.

### **Estadio IA: riesgo bajo de recurrencia**

	Año 1º-5º	Año 6º-10º
Seguimiento por dermatólogo.		
Valoración clínica	Cada 6 meses	Anual
Analítica (1), RX tórax, ECO (2)	Anual	No

(1) Analítica: perfil hepático con LDH. Una elevación de LDH debe ser confirmada con otra determinación pasadas al menos 24 h

(2) Ecografía del territorio ganglionar locorregional correspondiente y ecografía abdominal que incluya pelvis y retroperitoneo.

Seguimiento mínimo 5 años, recomendable 10 años.

**Estadios IB-IIA: riesgo intermedio de recurrencia**

	Año 1º-3º	Año 4º-5º	Año >5º
Seguimiento por dermatólogo.			
Valoración clínica	3-6 meses	6-12 meses	Anual
Analítica (1), RX tórax	6 meses	Anual	Anual
ECO (2)	6 meses	Anual	No

(1) Analítica: perfil hepático con LDH. Una elevación de LDH debe confirmarse con otra determinación pasadas al menos 24 h.

(2) Ecografía del territorio ganglionar locoregional correspondiente y ecografía abdominal que incluya pelvis y retroperitoneo.

Seguimiento mínimo 10 años.

**Estadios IIB-IIC-III: riesgo elevado de recurrencia**

	Año 1º-3º	Año 4º-10º	Año >10º
Seguimiento conjunto por dermatólogo y oncólogo			
Valoración clínica	3-6 meses	6 meses	Anual
Analítica (1)	3-6 meses	Anual	Anual
RX tórax, ECO (2)	3-6 meses	Anual	No
TC toraco-abdominal (3)	Basal; después sólo si sospecha clínica o por otras pruebas		
Otras: RMN, PET (4)	Según sospecha clínica		

(1) Analítica: perfil hepático con LDH. Una elevación de LDH debe confirmarse con otra determinación pasadas al menos 24 h.

(2) Ecografía del territorio ganglionar locoregional correspondiente y ecografía abdominal que incluya pelvis y retroperitoneo.

(3) TC: además incluir:

- cervical: melanoma de cabeza y cuello.

- abdómino-pélvico: melanoma por debajo de la cintura.

(4) PET (re-estadificación en caso de recaída).

Seguimiento de por vida.

## **Estadio IV**

---

Seguimiento por oncólogo, individualizado, asistencia continuada.

Exploración y pruebas complementarias según clínica y tratamiento realizado.

Actuación multidisciplinar, según pautas del Comité de Melanoma.

## **INDICACIONES DE TRATAMIENTO ADYUVANTE CON INMUNOTERAPIA**

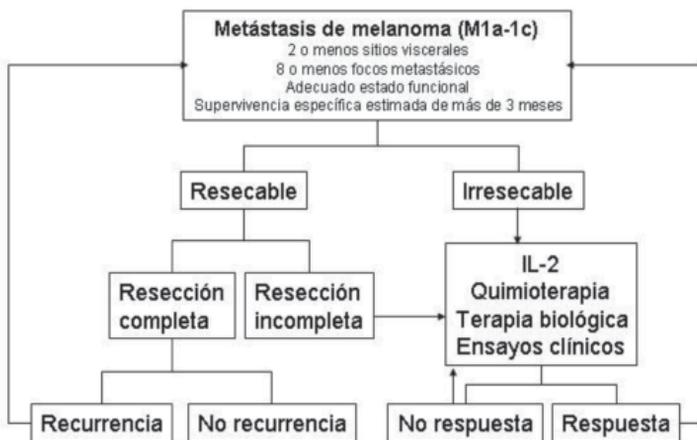
- Enfermedad estadio III
- Enfermedad estadio II con lesión ulcerada o de espesor  $\geq 4$  mm.

## INDICACIONES DE RADIOTERAPIA ADYUVANTE

- Grupos con alto riesgo de recidiva:
  - Pacientes con enfermedad local cuando los márgenes de resección son insuficientes o están afectados, principalmente en estadios pT4a, lentigos o melanoma de mucosas, en melanomas desmoplásicos con extenso componente neutrotrópico y en satelitosis.
  - Pacientes con afectación locorregional (estadio III) en la que el vaciamiento ganglionar muestra extensión extracapsular, 4 o más ganglios afectados (en cuello se debe considerar si son 2 ó más) y un tamaño ganglionar de 3 cm o mayor (en cuello considerar 2 cm).
- Tras la cirugía de la enfermedad recurrente, principalmente si existen dudas sobre la extensión de la cirugía o la posibilidad de rescate quirúrgico posterior.
- En recaídas ganglionares exclusivas tras cirugía (recomendado 48-60 Gy en 20-30 fracciones en 4-6 semanas).
- En pacientes con criterios de inoperabilidad.
- Como tratamiento adyuvante en melanoma de mucosas.

Habitualmente es suficiente con un solo criterio salvo para la región inguinal, que requiere dos.

## MANEJO QUIRURGICO DE LAS METÁSTASIS



Propuesta de algoritmo para el manejo de las metástasis de melanoma

(Martinez SR, Young SE. A rational surgical approach to the treatment of distant melanoma metastases. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 614-20).



