

Cáncer de piel: melanoma. Revisión de la literatura

Juan Oyarzún S.⁽¹⁾, Patricio Gac E.⁽²⁾, Francisco Rodríguez M.⁽²⁾, Patricio Cabané T.⁽²⁾, Daniel Rappoport W.^(2,3)

⁽¹⁾*Servicio Salud Coquimbo, Hospital Ovalle*

⁽²⁾*Equipo Cirugía Cabeza y Cuello, HCUCH*

⁽³⁾*Equipo Cirugía Cabeza y Cuello y Partes Blandas, Clínica Alemana de Santiago*

SUMMARY

Skin cancer is usually classified into melanoma (SCM) and non-melanoma (SCNM), with different cell origins; being the SCM responsible for the highest mortality. In Chile, an incidence (2008) of 434 new cases is estimated, obtaining a standardized rate of 2.2 cases per 100,000 habitants. There are multiple associated risk factors, the main ones being exposure to UV radiation and sunburn. The strategies to prevent this pathology fall on these same factors. The clinical evaluation of the lesions with ABCD mnemonics added to the use of dermoscopy increases the diagnostic sensitivity and specificity; however, the definitive confirmation is through biopsy, which must include the necessary parameters to define prognosis of disease. The definitive treatment is Surgical. There are alternatives such as the use of the sentinel lymph node to define lymph node dissections. Regarding systemic therapies, the use of immunotherapy has shown results that improve survival in these patients.

Fecha recepción: junio 2020 | Fecha aceptación: septiembre 2020

INTRODUCCIÓN

Los tumores malignos que afectan a la piel pueden originarse en cualquiera de sus capas: epidermis, dermis e hipodermis; sin embargo, es en la primera donde se desarrollan más frecuentemente⁽¹⁾.

Usualmente el cáncer de piel se clasifica en melanoma (CPM) y no melanoma (CPNM) con distintos orígenes celulares. EL CPM alcanza entre un 1-4% de los casos; sin embargo, es el responsa-

ble de la mayor mortalidad. También son diferentes en cuanto a patogenia, manifestaciones clínicas, tratamiento, evolución y sobrevida, entre otras características^(1,2).

Aunque alrededor del 95% de los casos de melanoma se ubican en la piel (principalmente en la epidermis), también es posible encontrar formas primarias en otras localizaciones⁽²⁾.

De los melanomas extracutáneos, encontramos que la mayoría de estos tumores se presentan en

la cabeza y el cuello, siendo la cavidad oral y los senos paranasales los que representan hasta el 55% de los casos. En orden decreciente de frecuencia, estos incluyen la cavidad paranasal, la orofaringe, la laringe y el esófago superior⁽³⁾.

También destacan los melanomas oculares, que incluyen iris, coroides y cuerpo ciliar, siendo estos últimos los de peor pronóstico⁽⁴⁾.

Aproximadamente el 25% de los melanomas de la mucosa aparecen en el tracto gastrointestinal, de los cuales los de la región anorrectal representan 80%. Los melanomas vulvovaginales representan aproximadamente el 18% de todos los melanomas mucosos; las que se presentan en el tracto urinario representan solo el 3%, siendo la uretra distal la que se ve afectada con mayor frecuencia⁽⁵⁾.

El melanoma cutáneo primario representa el 1% de las muertes por cáncer⁽⁴⁾. Es la quinta neoplasia maligna más común en hombres y la sexta en frecuencia en mujeres. Se asocia con una alta morbimortalidad debido a su comportamiento agresivo, por su alto riesgo de metástasis nodal regional y a distancia^(5,6).

Chile carece actualmente de un registro nacional de cáncer que incluya a toda la población. La incidencia estimada al año 2008 es de 434 casos nuevos a nivel nacional (53% hombres), obteniéndose una tasa estandarizada de 2,2 casos por 100.000 habitantes⁽⁶⁾.

Tanto en Estados Unidos, como en el resto del mundo, el CPM es un problema de salud pública por mantener un crecimiento exponencial en su incidencia, llegando a ser hasta un 3,1% anual durante los últimos 20 años ($p < 0,001$)⁽⁷⁾.

Respecto a mortalidad, en Chile entre 1983 y 2008 se registraron 2.917 defunciones por melanoma,

equivalentes al 55,17% de todas las defunciones por cáncer de piel del periodo. Los hombres representaron 52,11%. La tasa de mortalidad estandarizada promedio para el periodo fue 0,77 muertes por 100.000 habitantes (año 2008)⁽⁷⁾.

El estudio de la epidemiología del melanoma permite orientar los esfuerzos de estrategias de prevención, tratamiento y seguimiento, con el fin de destinar los recursos necesarios para controlar esta enfermedad⁽⁸⁾.

FACTORES DE RIESGO

Exposición a la luz solar: la exposición intermitente a la radiación ultra violeta (RUV) y antecedente de quemaduras solares son el mayor factor de riesgo para desarrollar un CPM⁽⁵⁾.

Fototipo de piel: Los individuos que tienen fototipo de piel tipo I y tipo II y son expuestos a radiación solar mantenida, tienen mayor riesgo de presentar quemaduras tipo A eritematosa, siendo éste el mayor factor de riesgo para el desarrollo del CPM⁽⁵⁾.

Factores hormonales y reproductivos: Se cree que estrógenos y progesterona estimulan la proliferación melanocítica, por lo que se establece su relación con el uso de anticonceptivos orales, embarazo y cáncer de mama⁽⁵⁾.

Nevus melanocítico: Riesgo variable según tipo, tamaño, número y localización. Riesgo 1,5 veces mayor cuando se portan más de 10 lesiones. El nevus gigante (> 20 cm) aumenta el riesgo al doble⁽⁵⁾.

Síndrome del nevus displásico: Pacientes que lo padecen presentan un riesgo 100 veces mayor. Aproximadamente el 50% de ellos desarrolla melanoma a los 50 años. Consiste en la presencia de más de 100 lesiones melanocíticas atípicas, mayores

a 6-8 mm. Este tipo de melanoma se desarrolla en paciente jóvenes, predominantemente en tronco y son de extensión superficial⁽⁹⁾.

Xeroderma pigmentoso: Patología de herencia autosómica recesiva, en la que existe una incapacidad hereditaria para reparar los daños producidos en el ADN por la RUV⁽⁵⁾.

Historia familiar y personal: El antecedente personal de haber tenido un melanoma u otro cáncer de piel expone a desarrollar un nuevo CPM. El antecedente familiar está presente en el 10% de los casos y toma valor cuando son parientes de 1er grado, doblando el riesgo de padecer melanoma⁽⁵⁾.

Mutación del gen CDKN2A y CDK4: El gen CDKN2A codifica para la síntesis de la proteína P16 que participa en la progresión del ciclo celular. La quinasa CDK4 interviene en eventos tempranos del ciclo celular y, al estar mutada, produce falta de respuesta a la inhibición de P16⁽⁵⁾.

Melanocortin-1 receptor: El receptor de la melanocortina presenta la variante que determina el fenotipo caucásico: éste se ha relacionado en mayor medida con el desarrollo de melanoma⁽¹⁰⁾.

PREVENCIÓN

Acorde a lo previamente mencionado, la prevención juega un rol fundamental en el estudio y manejo del CPM⁽⁵⁾. Esta consiste en:

- **Prevención primaria:** Reducir la exposición a la RUV y educar a la población sobre cuidado de la piel.
- **Prevención secundaria:** Diagnóstico y tratamiento precoz y control dermatológico para pacientes portadores de lesiones cutáneas.
- **Prevención terciaria:** Limitar la morbilidad y prolongar la sobrevida en pacientes con enfer-

medad avanzada y control de aparición de nuevas lesiones en pacientes con cáncer de piel.

DIAGNÓSTICO

Clínico

La Academia Americana de Dermatología creó una nemotecnia en ayuda del médico no especialista para optimizar el diagnóstico precoz y la derivación oportuna, denominada ABCD de las lesiones cutáneas. Ésta incorpora las características que exponen que una lesión pigmentada de piel sea más sospechosa de tratarse de un CPM (**A**simetría de la lesión, **B**ordes irregulares, cambio de **C**olor y/o la presencia de más de 2 colores y **D**íámetro mayor de 6 mm). Este método aumentó la sensibilidad del diagnóstico clínico de un 57 a un 90% y la especificidad de un 59 a un 90%. Posteriormente se agregó a la nemotecnia las letras E y F, por “**E**volving” por la evolución que puede presentar la lesión (relacionado al crecimiento) y “**F**unny” por lo extraño que puede parecer un nevus (lesión más extraña o peculiar que el resto). Con 2 o más características, esa lesión debe tener diagnóstico histológico^(6,9).

Las guías británicas para el diagnóstico del CPM incluyen 7 puntos, enfatizando en la historia clínica y la evolución de la lesión (Tabla 1). La presencia de 1 criterio mayor o 3 menores sugieren CPM⁽¹¹⁾, debiendo proceder con una biopsia diagnóstica. Biopsia por escisión idealmente con

Tabla 1. Características principales para el diagnóstico de CPM, adaptado de “Revised U.K Guidelines for de management of cutaneous melanoma 2010”.

Criterios mayores	Criterios menores
1. Cambio de tamaño	1. Diámetro \geq 7 mm
2. Forma irregular	2. Inflamación
3. Color irregular	3. Supuración
	4. Cambio en la sensación

márgenes preferidos de 1 a 3 mm. Evitar márgenes más amplios para permitir un mapeo linfático posterior preciso⁽¹¹⁾.

Dermatoscopia

Amplifica la imagen (10x), lo que permite visualizar la epidermis, la unión dermoepidérmica y la dermis papilar. El uso de interfaces (líquido, luz polarizada) permite ver estructuras anatómicas profundas de la epidermis y dermis papilar. Mejora la sensibilidad y especificidad del diagnóstico clínico de un 71 a un 90%, siendo una herramienta diagnóstica operador dependiente⁽⁶⁾.

Dermatoscopia digital

Permite el análisis de imágenes por un ordenador digital, aumentando la precisión diagnóstica. Además permite un análisis comparativo de la evolución de los nevus melanocíticos⁽⁶⁾.

Microscopia láser confocal

Formación de una imagen tridimensional de las células *in vivo*, útil en casos en que hay que diferenciar lesiones pigmentadas benignas del melanoma amelanótico⁽¹²⁾.

Biopsia

La sospecha clínica de una lesión maligna como melanoma hace indispensable la confirmación histológica a través de una biopsia. Es recomendable evitar manipulaciones de la lesión (punciones, curetajes, etc.)⁽¹¹⁾.

Estudio histopatológico

Toda lesión sospechosa de CPM debe ser enviada a estudio histológico.

La Sociedad Chilena de Anatomía Patológica establece 7 parámetros que deben estar presentes en todo informe histopatológico de un CPM⁽¹³⁾.

1. Tipo histológico
2. Nivel de Clark
3. Espesor de Breslow
4. Ulceración
5. Invasión vascular linfática
6. Fase de crecimiento
7. Regresión histológica

Otros factores pronóstico de la enfermedad independiente:

- Índice mitótico
- Invasión perineural
- Satelitosis histológica
- Lesión precursora
- Intiltrado linfoplasmocitario

El análisis incluye de rutina la tinción con hematoxilina-eosina (H-E) y complementariamente, la inmunohistoquímica (IHQ), en que las 3 pruebas aceptadas actualmente como estudio, corresponden a las proteínas S-100, HMB-45 y Melan A^(9,13).

TRATAMIENTO

Quirúrgico

El tratamiento curativo de elección frente a un paciente con CPM es la cirugía. La resección correcta del primario con márgenes adecuados y el correcto manejo de linfonodos regionales (biopsia de linfonodo centinela y/o disección linfática cuando esté indicado) son puntos críticos para alcanzar este resultado⁽⁶⁾.

El linfonodo centinela (LNC) surge como alternativa a la disección ganglionar electiva en pacientes sin diseminación clínica ni imagenológica y otorga información pronóstica y de sobrevida⁽⁶⁾.

Algunos autores plantean la controversia que se crea sobre la base que la biopsia LNC no ha mejorado la sobrevida global; solo tendría efecto en la sobrevida libre de enfermedad.

Por otra parte, se plantea la linfadenectomía completa/terapéutica en un paciente con CPM, cuando existe compromiso clínico y/o imagenológico, pero no presenta metástasis a distancia⁽¹³⁾.

Tabla 2. Márgenes quirúrgicos para escisión amplia de melanoma primario (Modificado de NCCN Guidelines Cutaneous Melanoma, 2018)

Grosor del tumor	Márgenes clínicos recomendados
• In situ	• 0.5 – 1.0 mm
• ≤ 1.0 mm	• 1.0 cm
• > 1.0 – 2 mm	• 1 – 2 cm
• >2.0 – 4 mm	• 2.0 cm
• > 4 mm	• 2.0 cm

Además, la resección de metástasis en pacientes en etapa IV oligometastásicos, también ha demostrado ser un tratamiento eficaz para un grupo de pacientes seleccionados⁽¹³⁾. Sin embargo, aquellos

pacientes etapa III irresecables, pacientes etapa IV y aquéllos con melanoma recurrente, se escapan del beneficio de la cirugía⁽¹³⁾.

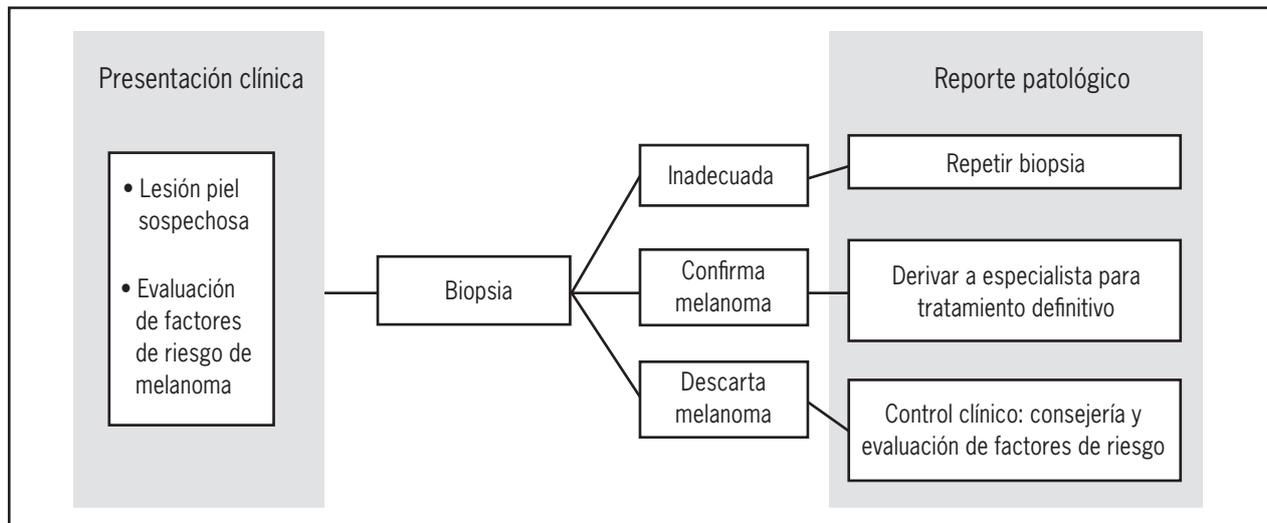
Terapia sistémica

El mayor estudio y entendimiento del sistema inmunológico ha llevado al desarrollo de nuevas terapias inmunomoduladoras (anticuerpos monoclonales) que han probado mejorar la sobrevida en estudios fase III en melanoma metastásico^(14,15).

También se ha avanzado en la identificación de mutaciones del gen BRAF en la vía MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), que ocurre en al menos un 50% de los pacientes con melanoma cutáneo y que puede ser tratado con terapias blanco (terapias *target*) con moléculas que inhiben la proteína BRAF, MEK o ambas⁽¹⁵⁾. De esta forma, estamos en presencia de dos nuevas vías que para el tratamiento de esta enfermedad:

Terapias *target*: Hasta un 50% de los melanos cutáneos expresan una mutación activante

Figura 1. Algoritmo de manejo inicial y derivación (Modificado de NCCN Guidelines Cutaneous Melanoma 2018)⁽¹³⁾



de BRAF. Al estar activada esta oncoproteína es capaz de estimular la proliferación celular e inhibir la apoptosis. Vemurafenib y dabrafenib son inhibidores de la señalización intracelular producida por el BRAF mutado⁽¹⁶⁾.

Los inhibidores de MEK (*mitogen-activated ERK-[extracellular signal-regulated kinase]*) son moléculas que inhiben selectivamente a MEK1 y MEK2. BRAF activa MEK1 y MEK2, las que a su vez activan al resto de la vía de las MAP kinasas. Los estudios sugieren que trametinib (inhibidor MEK) podría inducir muerte celular en aquellos melanomas que expresen mutaciones de BRAF⁽¹⁶⁾.

Inmunoterapia: Se describen anticuerpos monoclonales como anti-CTLA-4 (ipilimumab), anti-PD-1 (pembrolizumab) y PD-L1 (nivolumab). Su expresión disminuye la inmunotolerancia y puede promover la regresión tumoral⁽¹⁷⁾.

Desde la aprobación de pembrolizumab para el tratamiento del melanoma avanzado en septiembre de 2014, el desarrollo clínico de los inhibidores de PD-1 y PD-L1 como agentes anticancerígenos se ha ampliado⁽¹⁷⁾.

En una actualización de KEYNOTE-001, se publicaron los hallazgos después de una mediana de seguimiento de 18 meses para todos los pacientes. La supervivencia libre de progresión (SLP) a los 6 meses fue del 45%, con una sobrevida global (SG) promedio de 25,9 meses⁽¹⁷⁾.

CONCLUSIÓN

En la lucha contra el melanoma, la prevención primaria constituye el arma más eficaz. Se deben evitar los factores de riesgo prevenibles, de los cuales el más importante es la exposición solar, especialmente en los jóvenes y las personas con fototipos I y II, haciendo énfasis en el uso de cremas solares y métodos físicos. También es importante tomar conocimiento, por parte de la población, de los signos de alarma que permitirán un diagnóstico precoz y un tratamiento quirúrgico curativo.

Ante signos de alta sospecha clínica se debe realizar un estudio histopatológico para confirmación, que además nos definirá factores pronósticos de la enfermedad.

Todo paciente con diagnóstico de un CPM debe ser presentado en un comité oncológico para optimizar su tratamiento primario y adyuvante, manteniendo elevados estándares de calidad y seguridad para todos los pacientes.

El conocimiento de la biología molecular del CPM y el desarrollo de la inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento, en especial en casos en etapa IV, mejorando sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global, con perfiles de toxicidad aceptables.

Actualmente se están realizando ensayos clínicos con combinación de estos tratamientos. Incluso está en desarrollo una vacuna compuesta de líneas celulares que en conjunto con la vacuna BCG, estimularía el sistema inmune en casos de CPM etapa III.

REFERENCIAS

1. Cabrera HN, Gatti CF. Dermatología De Gatti-Cardama. Buenos Aires: Editorial El Ateneo, 2003.
2. Habif TP. Clinical Dermatology. 4 ed: Mosby, 2004.
3. Dominiak N, Wick M, Smith T. Mucosal melanomas: Site-specific information, comparisons with cutaneous tumors, and differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 2016;33:191-7.
4. Lozano V, de Las Heras E, Armas K, Medina E, Pereda D, Quijada E *et al.* Update on the management of choroidal melanoma. *Rev Soc Canaria Oftalmología* 2008;19:99-105.
5. Markovic S, Erickson L, Rao R, Weenig R, Pockaj A, Bardia A *et al.* Malignant melanoma in the 21st Century. Part 1: Epidemiology, risk factors, screening, prevention and diagnosis. *Mayo Clinic Proc* 2007;82:364-80.
6. Markovic S, Erickson L, Rao R, Weenig R, Pockaj A, Bardia A *et al.* Malignant melanoma in the 21st Century. Part 2: Staging, prognosis and treatment. *Mayo Clinic Proc* 2007;82:490-513.
7. Alonso F. Epidemiología del melanoma cutáneo en Chile. *Rev Med Clin Las Condes* 2001;22:459-65.
8. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M *et al.* eds. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX, Lyon: IARC, 2007.
9. Molgó M, Jaque A, Smith P, Uribe P. Actualización de los factores pronósticos del melanoma maligno. *Rev Chil Dermatol* 2008; 24:328-3.
10. Inherited susceptibility to melanoma. *UpToDate*; March 7; 2008.
11. Marsden JR. Revised U.K. Guidelines for the management of cutaneous melanoma. *British J Dermatology* 2010;163:238-56.
12. Rigel D, Russak J, Friedman R. The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs. *Cancer J Clin* 2010;60:1-16.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cutaneous Melanoma 2018; Versión 1. 2019;10-50.
14. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB *et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
15. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe *et al.* Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-26.
16. Gong J, Chehrazi-Raffle A, Reddi S, Salgia R. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *J Immunother Cancer* 2018;6:8.
17. Droppelman N. Nuevas terapias sistémicas para el tratamiento del melanoma. *Rev Chil Cir* 2016;68:81-6.

CORRESPONDENCIA

Dr. Daniel Rappoport Wurgaft
Departamento de Cirugía
Unidad Cirugía Cabeza y Cuello
Hospital Clínico Universidad de Chile
Dr. Carlos Lorca Tobar 999
Independencia, Santiago
E-mail: drappoport@hcuch.cl
Fono: 569 9236 0724

