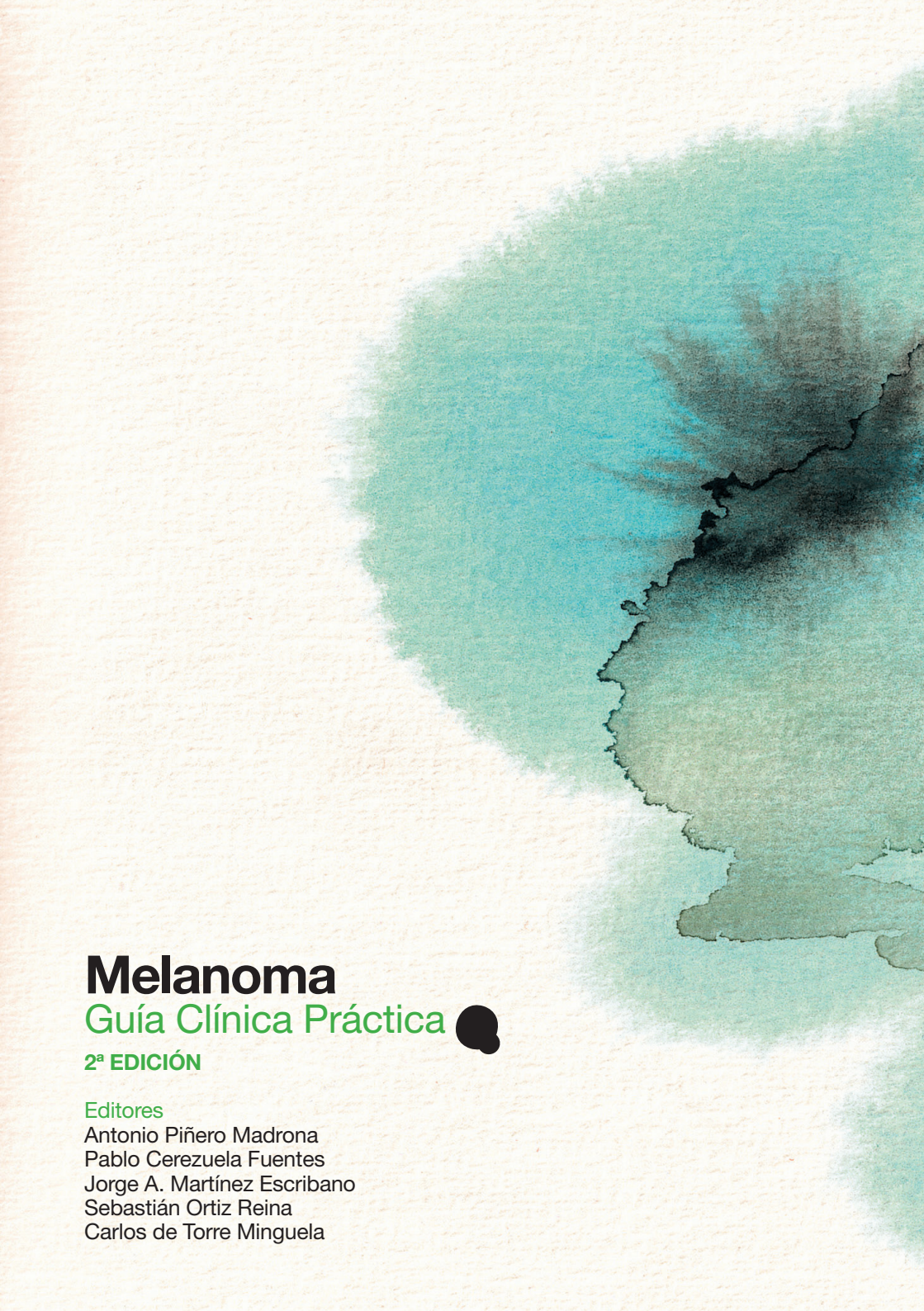




Melanoma

Guía Clínica Práctica

2ª EDICIÓN

Editores

Antonio Piñero Madrona
Pablo Cerezuela Fuentes
Jorge A. Martínez Escribano
Sebastián Ortiz Reina
Carlos de Torre Minguela



Melanoma Guía Clínica Práctica

Edita: **Región de Murcia**
Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias
Consejería de Sanidad
Servicio Murciano de Salud

Editores: *Antonio Piñero Madrona*
Pablo Cerezuela Fuentes
Jorge A. Martínez Escribano
Sebastián Ortiz Reina
Carlos de Torre Minguela

Diseño: Publicidad líquida

Imprime: Selegráfica

Depósito Legal: MU 714-2016

ISBN: 13-978-84-608-9525-1

Índice de Autores

María Dolores Chirlaque López

Servicio de Epidemiología, Consejería de Sanidad, Murcia. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Departamento de Ciencias Sociosanitarias, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca (IMIB-Arrixaca)

Juana Campillo Fuentes

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca". Murcia.

José Antonio Campillo Marquina

Servicio de Inmunología. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca" de Murcia. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca (IMIB-Arrixaca).

María Angeles Carrasco Martínez

Psicóloga de la AECC. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario "Santa Lucía". Cartagena.

Pablo Cerezuela Fuentes

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

José F. Contreras Gutiérrez

Servicio de Medicina Nuclear. Hospital General Universitario "Santa Lucía". Cartagena.

Raúl Corbalán Vélez

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

Carlos de Torre Minguela

Unidad de Investigación. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca" de Murcia. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca (IMIB-Arrixaca).

Pedro Pablo Escolar Pérez

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

José Francisco Frías Iniesta

Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca" de Murcia. Vicepresidente de la Sección Murciana de la AEDV.

María Carmen Gómez Coldefors

Psicóloga de la AECC. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca". Murcia.

Ángel López Ávila

Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario "Santa Lucía". Cartagena.

Jose Antonio Macías Cerrolaza

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario "JM Morales Meseguer". Murcia

Ana Martín Rodríguez

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario "Santa Lucía". Cartagena.

Enrique Martínez Barba

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

Jorge Martínez Escribano

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

Teresa Martínez Menchón

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

Alfredo Minguela Puras

Servicio de Inmunología. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca" de Murcia. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca (IMIB-Arrixaca).

Carmen Navarro Sánchez

Servicio de Epidemiología, Consejería de Sanidad, Murcia. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Departamento de Ciencias Sociosanitarias, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca (IMIB-Arrixaca).

Francisco Nicolás Ruiz

Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca". Murcia.

Sebastián Ortiz Reina

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario "Santa Lucía". Cartagena.

Inmaculada Pagán Muñoz

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

Carolina Pereda Carrasco

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario "Los Arcos". San Javier.

Antonio Piñero Madrona

Servicio de Cirugía General. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca" de Murcia. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca (IMIB-Arrixaca).

Enrique Poblet Martínez

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario "Reina Sofía". Murcia.

Mariano Porras Martínez

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca". Murcia.

Antonio Ramírez Andreo

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

José Manuel Rodríguez González

Servicio de Cirugía General. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca" de Murcia. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca (IMIB-Arrixaca).

Silverio Ros Martínez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca". Murcia.

María Caridad Soria Martínez

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

Índice de Capítulos

Epidemiología del melanoma cutáneo.	17
Situación en la Región de Murcia.	
CARMEN NAVARRO SÁNCHEZ, M^a DOLORES CHIRLAQUE LÓPEZ.	
Factores de riesgo. Melanoma familiar.	29
CARLOS DE TORRE MINGUELA, JOSÉ FRANCISCO FRÍAS INIESTA.	
Prevención. Identificación y manejo de individuos con riesgo	39
de melanoma.	
JORGE A. MARTÍNEZ ESCRIBANO, JOSÉ FRANCISCO FRÍAS INIESTA.	
Diagnóstico y estadificación.	49
ÁNGEL LÓPEZ ÁVILA, RAÚL CORBALÁN PÉREZ.	
Diagnóstico mediante dermatoscopia del melanoma.	59
TERESA MARTÍNEZ MENCHÓN, M^a CARIDAD SORIA MARTÍNEZ.	
Estudio histopatológico y molecular: el informe anatomopatológico	75
del melanoma.	
SEBASTIÁN ORTIZ REINA, ANA MARTÍN RODRÍGUEZ, INMACULADA PAGÁN MUÑOZ, ENRIQUE POBLET MARTÍNEZ.	
Manejo quirúrgico del melanoma	85
ANTONIO PIÑERO MADRONA, JOSÉ MANUEL RODRÍGUEZ GONZÁLEZ, FRANCISCO NICOLÁS RUIZ.	

Estudio de extensión y seguimiento	93
JOSÉ F. CONTRERAS GUTIÉRREZ, CAROLINA PEREDA CARRASCO.	
Bases actuales del tratamiento médico del melanoma.	101
JOSÉ ANTONIO CAMPILLO MARQUINA, ALFREDO MINGUELA PURAS, PABLO CEREZUELA FUENTES.	
Tratamiento adyuvante del melanoma.	111
SILVERIO ROS MARTÍNEZ, MARIANO PORRAS MARTÍNEZ.	
Tratamiento de la enfermedad diseminada.	119
JOSÉ ANTONIO MACÍAS CERROLAZA, PEDRO PABLO ESCOLAR PÉREZ.	
Melanomas extracutáneos.	129
PABLO CEREZUELA FUENTES, JUANA CAMPILLO FUENTES.	
Melanoma en el embarazo.	137
ANTONIO RAMÍREZ ANDREO, JORGE A. MARTÍNEZ ESCRIBANO.	
Melanoma en niños.....	145
ANTONIO RAMÍREZ ANDREO, JORGE A. MARTÍNEZ ESCRIBANO.	
Factores psicológicos y cuidados paliativos.	153
Mª CARMEN GÓMEZ COLLDEFORS, ÁNGELES CARRASCO MARTÍNEZ.	
GUÍA DE CONSULTA RÁPIDA.....	163

PRESENTACIÓN

Salvador Martín Algarra

Los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares e inmunitarios responsables de la génesis, proliferación y metástasis de melanoma, comunicados en los últimos años, han sentado las bases para una impresionante sucesión de estudios clínicos que han permitido en un tiempo record, incorporar ocho nuevos fármacos que están cambiando radicalmente el abordaje terapéutico de melanoma en fase avanzada.

Esta formidable experiencia, en la que han participado un alto número de pacientes e investigadores españoles, está teniendo importantísimas consecuencias. Y no solo en aspectos regulatorios o asistenciales sobre el melanoma.

Al cambio drástico de lo que, hasta el año 2011, considerábamos la “historia natural” del melanoma, se ha sumado la confirmación experimental y clínica de que la eficacia de estos nuevos fármacos no está limitada a un subtipo de tumor. La experiencia adquirida en pacientes con melanoma, tiene ahora un doble valor ya que está sirviendo para una más rápida y eficaz aplicación en otros tumores, como está ocurriendo en cáncer de pulmón y otras neoplasias.

Esta introducción de nuevos paradigmas terapéuticos en melanoma avanzado, que se están actualmente incorporando a otras patologías, tiene enormes consecuencias en otros aspectos, como son los relacionados con la gestión de los recursos sanitarios, que sin duda deberán ser abordados desde nuevas perspectivas y de un modo conjunto, tanto por los médicos asistenciales y otros especialistas sanitarios, como por los gestores sanitarios.

En esta línea de trabajo, la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia puede considerarse muy afortunada, ya que parte de una posición sin duda de vanguardia.

El lector de estas líneas puede tener la seguridad que la Región de Murcia cuenta con un nutrido y selecto grupo de especialistas seriamente comprometidos, tanto con la mejora continua en el servicio y atención a los pacientes con melanoma como con la orientación técnica y práctica, no solo a los profesionales involucrados en las tareas asistenciales, sino también a los propios responsables de la organización sanitaria en esta región española.

La edición de una segunda edición de la Guía Clínica Práctica de Melanoma es expresión clara de la sensibilidad y compromiso de actualización de conocimientos, por una parte de los editores, que han reunido a un grupo de reconocidos especialistas con dilatada experiencia y dedicación al diagnóstico y tratamiento de melanoma, y por otra parte de la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia, que ha decidido con gran acierto y visión de futuro continuar apoyando a esta iniciativa, que sin duda será tenida muy en cuenta desde las otras Comunidades Autónomas.

Desde el Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (GEM) la consideramos un estupendo ejemplo a seguir. La Guía Clínica de la Región de Murcia es una herramienta de formación continuada, que actualiza los conocimientos y procedimientos en el diagnóstico y la terapia de melanoma, también de aquellas situaciones clínicas más refractarias a estos tratamientos, como son los melanomas extracutáneos. Y todo esto se ha llevado a cabo sin perder la perspectiva de la prioridad indiscutible de la educación sanitaria y prevención, en esta enfermedad.

Hay sobrados motivos para felicitar a los autores, editores y promotores de esta iniciativa, que deja bien claro un modo de trabajar por el bien de los pacientes y la sociedad.

Salvador Martín Algarra

Presidente del Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (GEM)

Prólogo a la segunda edición

Siendo el tumor cutáneo más infrecuente, el melanoma es el responsable de la mayor parte de las muertes oncológicas de este origen. Su detección precoz implica altas tasas de curación con un tratamiento local, mientras el diagnóstico de estadios más avanzados o formas especiales cuya biología aún no es bien conocida, conllevan un peor pronóstico para el que, hasta recientemente, ha sido difícil concretar tratamientos.

Posiblemente, en este contexto, el manejo diagnóstico y terapéutico del melanoma sea uno de los paradigmas actuales de lo que significa la actuación multidisciplinar en Medicina.

La presente edición de la Guía del Melanoma trata de actualizar los conocimientos relacionados con el diagnóstico y tratamiento del melanoma, y presenta algunos cambios fundamentales respecto a la primera. De hecho, ha cambiado su nombre, puesto que se ha añadido un capítulo dedicado a los melanomas extracutáneos.

Otro capítulo novedoso es el que trata sobre la dermatoscopia, una exploración fundamental en el manejo inicial de las lesiones sospechosas. Pero sin duda, los mayores cambios en estos cuatro años, se han dado en el ámbito del tratamiento sistémico, específicamente en el desarrollo y aplicación clínica de terapias dirigidas a dianas moleculares específicas o a la modulación de la acción del sistema inmunitario contra la enfermedad. Estos cambios también quedan reflejados en los capítulos correspondientes.

La actualización, recopilación y redacción de estos capítulos es una labor compleja, especialmente teniendo en cuenta la prolija producción científica actual, sobre todo cuando se pretende compendiar y extraer de toda esta información aquella de mayor utilidad en su aplicación en la práctica clínica habitual.

Los editores expresan sus satisfacción con el resultado obtenido y quieren agradecer, expresamente, la labor de los diferentes autores participantes y el apoyo de las sociedades científicas implicadas en su aval y difusión.

Los editores

CAPÍTULO 1

EPIDEMIOLOGÍA DEL MELANOMA CUTÁNEO. SITUACIÓN EN LA REGIÓN DE MURCIA.

Carmen Navarro Sánchez, María Dolores Chirlaque López.

Introducción

La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) ha estimado que en 2012 se diagnosticaron en el mundo 232.130 nuevos casos de melanoma cutáneo, de los cuales 5.004 ocurrieron en España, lo que representa una tasa anual ajustada por edad de 6,6 y 7,2 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 donde los hombres presentan mayores tasas de incidencia.

El melanoma es uno de los tumores malignos con una mayor supervivencia. Según el estudio EURO CARE-5, que ha analizado los datos de 107 registros de cáncer de población de 29 países europeos, la supervivencia relativa de los pacientes con melanoma maligno a los cinco años del diagnóstico es del 83,2%, con poca variabilidad entre países, excepto en países de Europa del Este con supervivencia por debajo del 70%.

El principal factor de riesgo es la exposición al sol. La IARC consideró en 1992 que había evidencia suficiente de que la radiación solar causa melanoma de la piel. Se estima que más del 90% de los casos son atribuibles a esta causa.

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 IARC, que incluye los resultados del RCM en la publicación periódica *Cancer in Five Continents*.

Incidencia y tendencia

En la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia (CARM) se diagnosticaron 2253 nuevos casos de melanoma cutáneo entre 1983 y 2009, de los cuales el 56% ocurrieron en mujeres y menos del 0,5% en menores de 15 años. Los melanomas de la piel representaron el 94,8% de todos los melanomas registrados, el 3,3% fueron oculares y el resto de mucosas. La tasa de incidencia de melanoma cutáneo en el último trienio fue de 10,9 y 9.5 por cada 100.000 mujeres y hombres, respectivamente (Tabla 1).

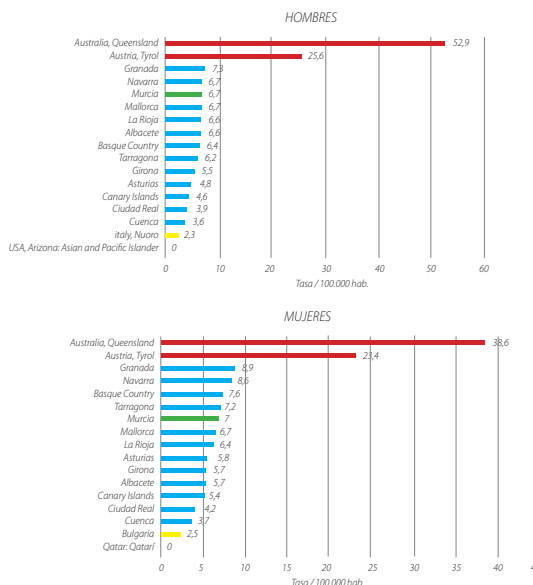
Tabla 1.1. Melanoma cutáneo. Número de casos, tasas brutas y ajustadas (población europea estándar) por 100.000 habitantes, por periodo y sexo. Región de Murcia 1983-2003.

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.

Comparando las tasas ajustadas por edad a la población europea estándar, el riesgo de padecer un melanoma en los últimos años es un 15% mayor en las mujeres que en los hombres, atenuándose las diferencias observadas anteriormente. La incidencia en la CARM se encuentra entre las más elevadas de las registradas en España en hombres y en una posición intermedia en mujeres, aunque muy alejada de las tasas más altas europeas o mundiales (Gráfico 1).

Gráfico 1. Melanoma cutáneo. Incidencia ajustada por edad (población mundial) por 100.000 habitantes. Registros españoles y máximo y mínimo europeo y mundial. 2003-2007.

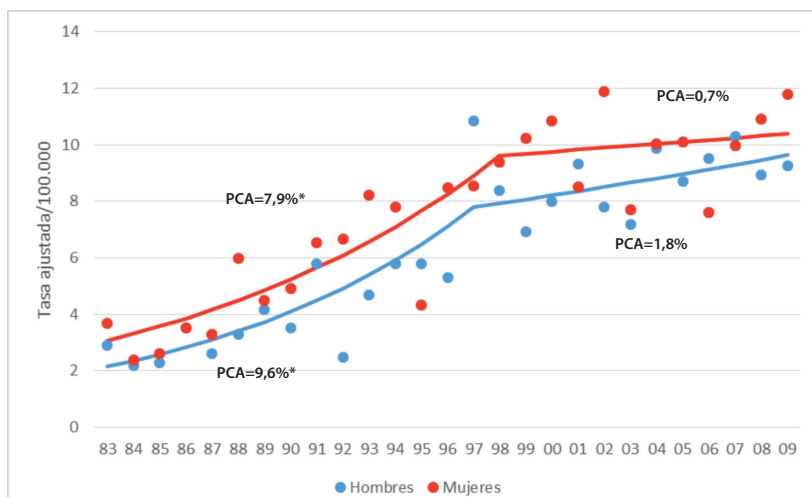


Fuente: Cancer Incidence in Five Continents vol X; Elaboración: Registro de Cáncer de Murcia

Por **edad**, hasta los 70 años las tasas en mujeres superan a las de los hombres, patrón que se invierte por encima de esa edad.

La incidencia de melanoma cutáneo se ha multiplicado por más de tres durante las casi tres décadas transcurridas desde que comenzó a monitorizarse, siendo uno de los tumores malignos que ha experimentado una tendencia ascendente más marcada en la región, tanto en mujeres como en hombres. Las tasas ajustadas por edad han pasado de 3,1 a 10,9 y de 2,7 a 9,5 entre 1983-87 y 2007-2009 por cien mil mujeres y hombres, respectivamente. Sin embargo, el crecimiento se ha producido principalmente hasta finales de los años 90. En las mujeres el cambio de tendencia se produce en 1998, con un incremento anual hasta este año del 7,9% y cierta estabilización de la incidencia desde entonces. En los hombres el comportamiento es similar, con un crecimiento anual incluso mayor que se interrumpe un año antes (Gráfico 2).

Gráfico 2. Melanoma cutáneo. Tasa ajustada por edad (población europea estándar) por año y sexo. Región de Murcia 1983-2009.



PCA: Porcentaje de cambio anual

* PCA estadísticamente significativo

Fuente: Registro de Cáncer de Murcia. Servicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad.

Mortalidad

El melanoma es el tumor maligno de la piel menos frecuente pero es el responsable de más mortalidad. En el último decenio, en la CARM, el 45 por cien de las muertes por cáncer de piel se debieron al melanoma. El promedio de muertes por esta causa en ese periodo ha sido 29 cada año, el 45% en mujeres. La tasa de mortalidad en 2014 fue mayor en hombres que en mujeres, 2,17 y 1,37 por cien mil habitantes respectivamente.

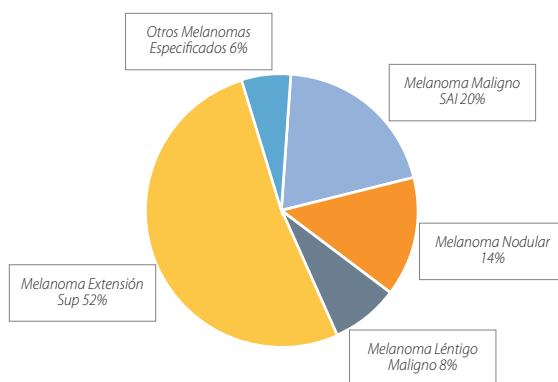
Distribución anatómica y tipos histológicos

Casi un tercio de los melanomas cutáneos se localizaron en la piel del tronco (30,9%) y otra proporción similar en la piel del miembro inferior y la cadera (28,0%), seguidos por la del miembro superior (16,1%) y la de la

cara (14,4%). En hombres y mujeres la distribución anatómica varía: en las mujeres es más frecuente en los miembros inferiores (37%) y en hombres en el tronco (40%).

El tipo histológico más frecuente es el melanoma de extensión superficial. En el periodo 2004-2009, el melanoma de extensión superficial alcanza el 49%, seguido a gran distancia por el nodular el 15% y el del lentigo maligno (10%). Comparando con los primeros años de registro, la proporción de melanomas de extensión superficial ha aumentado y descendido la de los nodulares (Gráfico 3).

Gráfico 3. Melanoma cutáneo. Distribución por tipo histológico. Región de Murcia 2004-2009



Fuente: Registro de Cáncer de Murcia. Servicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad.

Existe una estrecha relación entre los tipos histológicos y la localización del melanoma. Mientras el melanoma nodular y el de extensión superficial se ubican en todas las partes del cuerpo, el melanoma lentigo maligno tiene preferencia por la piel de la cara. En la CARM, el 62% de los melanomas lentigo maligno se originaron en la piel de la cara y otro 9% en el resto de cabeza y cuello. La localización más frecuente, del melanoma de extensión superficial fue la piel del tronco (40%), seguida por la piel de los miembros inferiores (28%) (Tabla 2).

Tabla 2. Melanoma cutáneo. Distribución anatómica de los principales tipos histológicos. Región de Murcia. 1983-2009.

Localización anatómica*	Nodular		Léntigo Maligno		Extensión Superficial	
	N	%	N	%	N	%
Cara	56	16,5	113	62,1	64	8,1
Cabeza y cuello	29	8,5	17	9,3	34	4,3
Tronco	99	29,1	13	7,1	316	39,7
Miembros superiores	53	15,6	17	9,3	150	18,9
Miembros inferiores	103	30,3	16	8,8	224	28,2
Lesión solapada	0	0,0	6	3,3	7	0,9
Total	56	100,0	182	100,0	795	100,0

*Excluidos los de topografía no especificada: 49 nodular, 27 léntigo maligno y 161 de extensión superficial

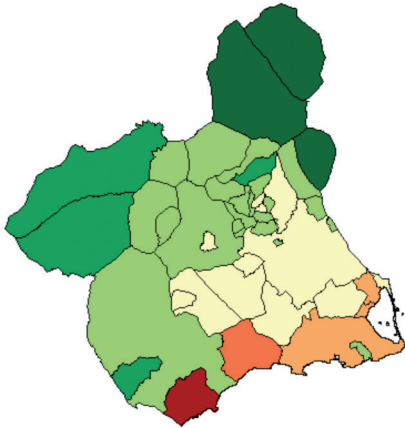
Fuente: Registro de Cáncer de Murcia. Servicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad.

Incidencia por municipios

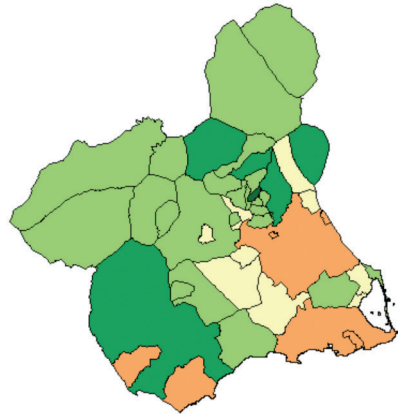
Como era esperable por la distribución de la población, los municipios con mayor número de casos son Murcia y Cartagena, que en los últimos seis años han registrado 292 (34%) y 146 (17%) casos respectivamente, seguidos de Lorca (38 casos, 4%) y Alcantarilla (31 casos, 4%). Para representar el patrón 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 Gráfica 4 se observa cómo se han atenuado las diferencias norte-sur, que eran la principal característica del patrón geográfico hasta hace quince años. El riesgo sigue estando por debajo de la media regional en las áreas del Altiplano, Noroeste y Vega del Segura, a la que se ha incorporado Lorca, y solo los municipios de Alcantarilla y Murcia presentan un pequeño exceso de riesgo significativo.

Gráfico 4. Melanoma cutáneo. Razón de Incidencia Estandarizada (RIE) suavizada por municipios. Región de Murcia. 1986-1989 y 1999-2009.

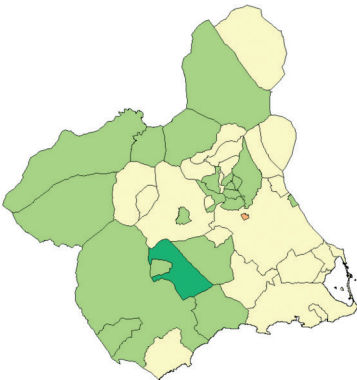
Periodo 1986-1989



Periodo 1999-2003



Periodo 2004-2009



RIE suavizada

- ≥ 1.50
- 1.35 - 1.49
- 1.10 - 1.34
- 0.90 - 1.09
- 0.75 - 0.89
- 0.65 - 0.74
- < 0.65

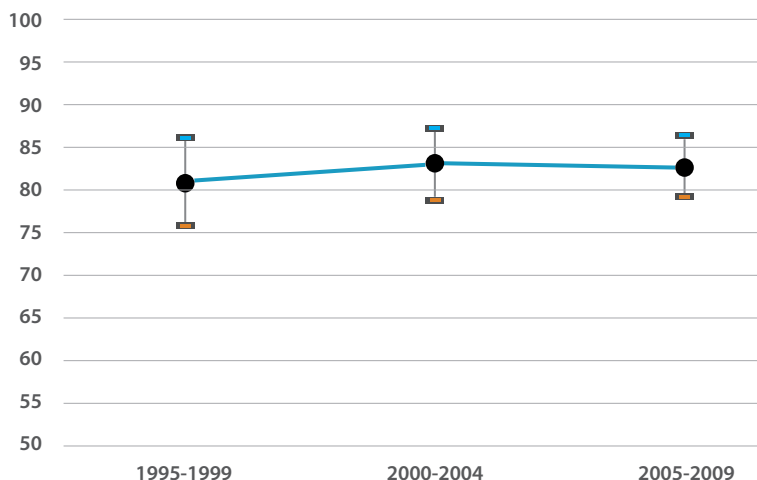
Fuente: Registro de Cáncer de Murcia. Servicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad.

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 CARM. 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 la supervivencia observada y la esperada a partir de la mortalidad observada en la zona geográfica en la que residen.

En la CARM, la supervivencia observada a los 5 años del diagnóstico en el periodo 2005-2009 fue de 75,6%, correspondiendo un 79,5% (IC 95% 75,1-83,3) a mujeres y un 71,1 (IC 65,9-75,6) a varones. La supervivencia relativa fue de 83,9% (IC 80,6-87,3), siendo en mujeres de un 84,7% (IC 80,3-89,1) y en hombres de un 81,7 % (IC 76,5-86,9). En la gráfica 5 se muestra la supervivencia en los tres últimos quinquenios.

Gráfico 5. Melanoma cutáneo. Supervivencia relativa. Región de Murcia.



La mayor supervivencia en las mujeres se ha observado tanto en Europa como en España y en todos los grupos de edad. Uno de los factores que puede explicar estas diferencias es la localización anatómica. El melanoma en mujeres es más frecuente en la cadera y pierna cuya piel presenta un mayor grosor y es más difícil de infiltrar que la piel más delgada del tronco, que con más frecuencia es la ubicación del melanoma en varones.

El análisis de la **supervivencia según la profundidad** del tumor muestra una diferencia notable entre los tumores con un Breslow grado I, de ≤ 1 mm de infiltración, con supervivencia del 95,4% a los cinco años frente a los de > 1 mm que presentan una supervivencia del 71%.

La supervivencia en la CARM es semejante a la media europea (83,2; 82,9-83,6) y la de los registros españoles (84,6; 82,9-86,1).

Melanoma in situ

Además de los melanomas invasores, estudiados en este capítulo, en la CARM en el periodo comprendido entre 1983-2009, se diagnosticaron 333 melanomas in situ, de los cuales casi la mitad lo fueron en el último quinquenio. Un 47% se localizaron en la cara.

En 2012 se diagnosticaron en España 5.004 nuevos casos de melanoma.

En la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia se diagnosticaron 2253 nuevos casos de melanoma cutáneo entre 1983 y 2009 (56% en mujeres) La tasa de incidencia de melanoma cutáneo en el último trienio fue de 10,9 y 9.5 por cada 100.000 mujeres y hombres, respectivamente.

La incidencia de melanoma cutáneo se ha multiplicado por más de tres en las últimas casi tres décadas, siendo uno de los tumores malignos que ha experimentado una tendencia ascendente más marcada en la Región, tanto en mujeres como en hombres.

En la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia la supervivencia observada a los 5 años del diagnóstico en el periodo 2005-2009 fue de 75,6%.

Bibliografía

Navarro C. Patrón geográfico del cáncer en la Región de Murcia, 1983-1993. Nuevos enfoques metodológicos. Tesis doctoral. Murcia, Universidad de Murcia, 2000. https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/70200-patron_cancer_murcia.pdf

Gruber SB, Armstrong BK. Cutaneous and Ocular Melanoma. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, editors. Cancer Epidemiology & Prevention 3rd Edition. New York, Oxford University Press, 2006: p. 1196-229.

Chirlaque MD, Salmeron D, Ardanaz E *et al.* Cancer survival in Spain: estimate for nine major cancers. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 3: 21-29.

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: 3-13

De Angelis R, Sant M, Coleman MP, *et al.* EURO CARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 23-34

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-86

Forman D, Bray F, Brewster DH *et al.* Editors (2013). Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (electronic version). Lyon: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://ci5.iarc.fr>, accessed [25 April 2016].

Cirera L, Ballesta M, Salmerón D, *et al.* Estadísticas Básicas de Mortalidad en la Región de Murcia en 2014. Murcia: Consejería de Sanidad, y Consejería de Hacienda y Administración Pública; 2016.

www.murciasalud.es/publicaciones.php?op=mostrar&tipo=series&id=12&idsec=88 y www.carm.es/econet/sicrem/PU_mortalidadBasic

CAPÍTULO 2

FACTORES DE RIESGO. MELANOMA FAMILIAR

Carlos de Torre Minguela, José Frías Iniesta.

Introducción

La identificación de los factores etiológicos responsables de la aparición del melanoma no sólo nos ha permitido entender mejor los procesos biológicos implicados en su formación sino que además, somos capaces de identificar factores de riesgo con los que podemos tanto prevenir la aparición de lesiones como definir grupos de alto riesgo en la población general.

A continuación, describimos los factores de riesgos ambientales y fenotípicos asociados con el desarrollo de melanoma, así como la condición hereditaria que se observa en el melanoma familiar. En relación con la edición anterior se han excluido aquellos factores de riesgo que han perdido esta característica en los últimos años (la dieta, nivel socioeconómico, factores hormonales y reproductivos).

Factores de riesgo

Exposición solar y fuentes artificiales de radiación ultravioleta.

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. El antecedente de quemaduras solares, especialmente durante la infancia, la exposición solar intermitente así como otras variables que indican un alto grado de exposición solar (cáncer cutáneo no melanoma, queratosis actínicas, léntigos) se asocian positivamente con un mayor riesgo de desarrollar melanoma cutáneo.

En 2009, la IARC clasifica la radiación ultravioleta, tanto solar como artificial, como factor carcinogénico mayor (grupo I) para los humanos basándose en las numerosas evidencias obtenidas hasta ese momento. Se ha demostrado que el empleo de lámparas de radiación UV, tanto con fines terapéuticos (RePUVA, PUVA y UVA) como cosméticos aumenta el riesgo de melanoma, concretamente el uso de lámparas de bronceado antes de los 30 años de edad lo aumenta un 75%.

En los últimos años, las evidencias aportadas por estudios poblacionales refuerzan la hipótesis de que el empleo de lámparas de rayos UVA con

finés cosméticos, incluso con el objetivo de evitar quemaduras solares, incrementa el riesgo de desarrollar melanoma entre las personas que no habían sufrido quemaduras solares previamente a lo largo de su vida, siendo mayor la incidencia en mujeres que en hombres, y fundamentalmente en aquellas que comienzan esta actividad antes de los 40 años.

Edad y sexo.

La aparición del melanoma no está asociada con ninguna edad aunque es más frecuente su detección a partir de los 55 años. En los últimos años se ha observado una mayor incidencia del melanoma en mujeres, donde los miembros inferiores eran la localización predominante frente al tronco en el caso de los varones. Esta diferencia en la localización se ha relacionado con los diferentes hábitos en la exposición solar. Sin embargo, en los últimos años esta diferencia en la localización del melanoma ha ido desapareciendo y se establece el tronco como la localización anatómica más frecuente.

Antecedentes patológicos.

La historia familiar de melanoma, historia personal de cáncer cutáneo no melanoma, inmunosupresión postransplante, los trastornos linfoproliferativos, el síndrome de inmunodeficiencia humana y cuadros con déficit de reparación de ADN (xeroderma pigmentoso) y alto peso al nacer, suponen un aumento en el riesgo de padecer melanoma. Recientemente se ha establecido una relación bidireccional entre melanoma y enfermedad de Parkinson, siendo el melanoma siete veces más frecuentes en los pacientes de Parkinson.

Exposiciones ocupacionales.

Las actividades realizadas al aire libre son las que presentan una relación directa con la aparición de melanoma, especialmente en el caso de fototipos cutáneos claros. Sin embargo, se ha descrito un pequeño incremento

en el riesgo relativo al desarrollo de melanoma en aquellos trabajadores expuestos a determinados productos químicos (hidrocarburos policíclicos aromáticos, benceno y sus derivados) independientemente de la exposición solar. Estos estudios se han llevado a cabo en trabajadores de la industria del petróleo, química y papel, así como trabajadores de impresión y litografía. Recientemente, se han publicado más evidencias del incremento en el riesgo de desarrollar de melanoma en los trabajadores agrícolas/ganadería debido a su exposición a pesticidas independientemente de la exposición solar. Si se incluye este último factor a la exposición a los pesticidas, el riesgo se incrementa notablemente respecto al caso anterior.

Fenotipo

El rasgo fenotípico más importante asociado a melanoma es la presencia de nevus melanocíticos, tanto comunes como clínicamente atípicos. Los individuos con más de 100 nevus comunes tienen siete veces más riesgo de padecer melanoma que aquellos con menos de 15 nevus. Tener cinco nevus atípicos multiplica el riesgo por seis respecto a quienes no tienen ninguno.

Es importante resaltar que la presencia de nevus melanocíticos congénitos gigantes, especialmente los axiales, es un criterio de riesgo para el desarrollo de melanoma, hecho que ocurre en el 6-8% de los casos, generalmente antes de los 10 años de vida.

La presencia de múltiples nevus comunes y nevus atípicos señala el fenotipo del síndrome del nevus atípico, que puede indicar una susceptibilidad genética al melanoma. Este fenotipo se puede observar en los portadores de algunas mutaciones en el gen CDKN2A aunque no se ha determinado los genes implicados en esta susceptibilidad para todos los casos descritos del síndrome del nevus atípico.

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 variantes alélicas 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.

En el marco del proyecto M-SKIP se ha determinado que el riesgo a desarrollar melanoma es superior en aquellos individuos portadores de variantes alélicas de *MC1R* independientemente de sus características fenotípicas (pieles con pigmentación oscura). Este estudio sugiere que la influencia de este gen en la predisposición al desarrollo esporádico de melanoma puede ser más amplia del inicialmente considerado.

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 alteraciones genéticas asociadas con el fenotipo mencionadas anteriormente, en un 40% de los casos familiares se ha identificado la presencia de mutaciones germinales en dos genes no asociados con el tipo de la piel: *CDK4* y *CDKN2A*. El número de familias portadoras de mutaciones en *CDK4* a nivel mundial es pequeño (18 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.

En los últimos años, nuevos estudios genéticos han permitido identificar a algunos de los genes implicados en la predisposición al desarrollo de melanoma en estas agrupaciones familiares, que no tenían alteraciones en los genes mencionados anteriormente: *BAP1*, *POT1*, *ACD*, *TERF2IP* y *TERT*. Estos genes están implicados en los mecanismos de reparación del ADN

así como en el mantenimiento de la longitud de los telómeros, procesos biológicos esenciales que se encuentran frecuentemente alterados en las células tumorales y por tanto serían reguladores críticos en la oncogénesis. Esta sería la razón de la asociación de la presencia de mutaciones en estos genes y el desarrollo de otros tipos de cáncer como por ejemplo: Glioma (*POT1*); melanoma uveal, mesotelioma, colangiocarcinoma, carcinoma renal o basalioma (*BAP1*). En el caso de *CDKN2A*, la asociación con el desarrollo de cáncer de páncreas está ampliamente estudiada.

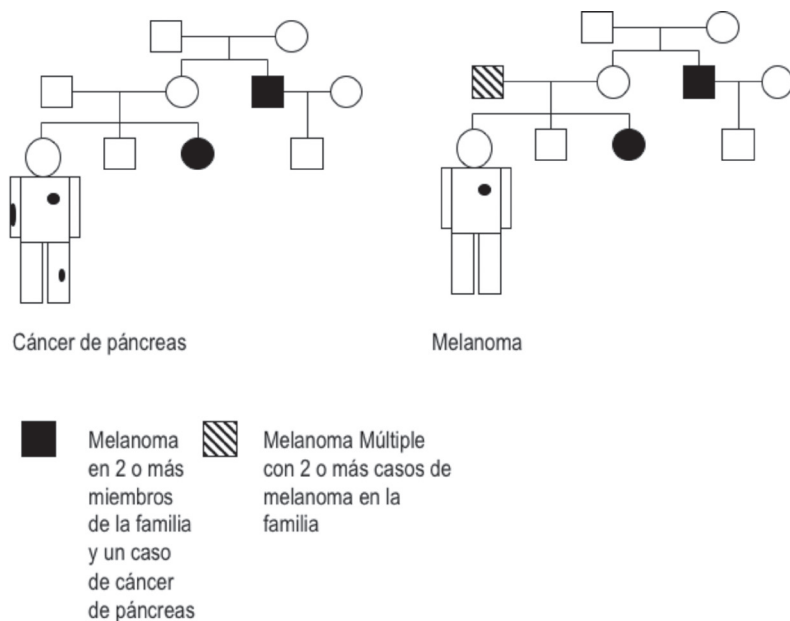
Otros síndromes de cáncer familiar descritos en los que el melanoma cutáneo se incluye como unos de los múltiples tipos de cáncer asociados con ellos son: el Síndrome de Li-Fraumeni, el xeroderma pigmentosum, el síndrome de Werner o el de cáncer de mama familiar (portadores de mutaciones en *BRCA1/BRCA2*).

La presencia de mutaciones en los genes: *CDK4*, *CDKN2A*, *BAP1*, *POT1*, *ACD*, *TERF2IP* y *TERT*, predispone en un elevado porcentaje de sus portadores al desarrollo de melanoma a lo largo de su vida, lo que indica que son genes de alta penetrancia. La identificación de estas familias con elevada predisposición al desarrollo de melanoma es muy relevante desde el punto de vista preventivo, dado que constituyen un grupo de alto riesgo dentro de la población general y aunque no se evite el desarrollo de melanoma si se puede identificar precozmente las lesiones con el objetivo de curarlas. Por ejemplo, entre un 20 y 40% de los portadores de mutaciones en *CDKN2A* desarrollarán melanoma a antes de 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 como la nuestra, 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 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 1. Agrupaciones familiares de alto riesgo. Alta probabilidad de ser portadores de mutaciones en *CDKN2A*.



La exposición a la radiación ultravioleta, tanto de origen solar como de fuentes artificiales, es el factor ambiental más importante asociado al desarrollo de melanoma cutáneo.

El fenotipo y la exposición ocupacional a hidrocarburos policíclicos aromáticos y sus derivados, son factores que incrementa el riesgo de desarrollar melanoma al combinarse con la exposición solar.

La recogida de la historia familiar del paciente es clave para poder identificar los grupos familiares de alto riesgo. La presencia de dos o más miembros de primer grado que han desarrollado melanoma o la presencia de casos de melanoma junto con la de cáncer de páncreas son factores que indican una alta probabilidad de tener portadores en mutaciones en CDKN2A.

Bibliografía.

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).

Begg CB, Orlow I, Hummer AJ, Armstrong BK, Kricker A, Marrett LD, *et al.* Lifetime risk of melanoma in CDKN2A mutation carriers in a population-based sample. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97:1507-15.

Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, *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.

Goldstein AM, Chan M, Harland M, Hayward NK, Demenais F, Bishop DT, *et al.* Features associated with germline CDKN2A mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. *J Med Genet.* 2007; 44:99-106.

Fortes C, de Vries E. Nonsolar occupational risk factors for cutaneous melanoma. *Int J Dermatol.* 2008; 47:319-28.

Leachman SA, Carucci J, Kohlmann W, Banks KC, Asgari MM, Bergman W, *et al.* Selection criteria for genetic assessment of patients with familial melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61:677 e1-14.

Pasquali E, Garcia-Borrón JC, Fagnoli MC, Gandini S, Maisonneuve P, Bagnardi V, *et al.* MC1R variants increased the risk of sporadic cutaneous melanoma in darker-pigmented Caucasians: a pooled-analysis from the M-SKIP project. *Int J Cancer.* 2015; 136:618-31.

Fortes C, Mastroeni S, Segatto MM, Hohmann C, Miligi L, Bakos L, *et al.* Occupational Exposure to Pesticides With Occupational Sun Exposure Increases the Risk for Cutaneous Melanoma. *J Occup Environ Med.* 2016; 58:370-5.

Lazovich D, Isaksson Vogel R, Weinstock MA, Nelson HH, Ahmed RL, Berwick M. Association Between Indoor Tanning and Melanoma in Younger Men and Women. *JAMA Dermatol.* 2016; 152:268-75.

Read J, Wadt KA, Hayward NK. Melanoma genetics. *J Med Genet.* 2016; 53:1-14.

CAPÍTULO 3

PREVENCIÓN. IDENTIFICACION Y MANEJO DE INDIVIDUOS CON RIESGO DE MELANOMA

Jorge A. Martínez Escribano, José F. Frías Iniesta

Introducción

El objetivo fundamental en la **prevención primaria** del melanoma es disminuir la exposición solar y evitar las lámparas de luz ultravioleta (UV) artificial, dado que hasta un 80% de melanomas están causados por la luz UV solar o artificial.

El objetivo de la **prevención secundaria** es formar a los pacientes, especialmente si pertenecen a grupos con riesgo de melanoma, para saber reconocer los signos de alarma de las lesiones pigmentarias, así como fomentar la autoexploración de piel total por el propio paciente y la exploración cutánea completa por parte tanto del médico de Atención Primaria como del dermatólogo y otros especialistas, para detectar de forma temprana las lesiones sospechosas o iniciales.

Prevención primaria. Fotoprotección

Aunque las cremas o filtros solares son las medidas más populares, no son las únicas, sino que se pueden clasificar básicamente en **medidas físicas** (sombrillas, gafas de sol, ropa...) y en **filtros solares** (que a su vez, se pueden dividir en químicos y físicos). Los filtros solares incluyen cremas, lociones, sprays, etc., y pueden tener en ocasiones un efecto biológico protector adicional.

La medida de protección solar más importante a aplicar es el **sentido común** que, entre otras cosas, debe llevar a evitar en la medida de lo posible las exposiciones solares innecesarias en las horas centrales del día (sobre todo en verano y entre las 12:00 y las 16:00) y a la no exposición durante más tiempo al sol por confiar en la protección frente a la quemadura solar de un filtro factor 50+ (conviene evitar la falsa sensación de seguridad que puede conllevar el uso de una pantalla total).

El filtro solar debe cumplir varios requisitos:

- 1) Tener siempre un factor de protección solar (FPS) igual o mayor a 15, idealmente 50+.
- 2) Aplicarlo unos 20 minutos antes de la exposición solar, y repetir la aplicación cada 2 horas, sobre todo si se suda mucho o tras un baño prolongado.
- 3) Ponerse una cantidad generosa de protector solar, para que haga bien su efecto.
- 4) En niños, se aconseja usar filtros físicos mejor que químicos, para prevenir sensibilizaciones. En lactantes, no usar filtros solares hasta pasados los 6 meses de edad, por la inmadurez de la piel.

Prevención secundaria

1. Utilidad del cribado en pacientes con riesgo de melanoma

Cada vez existen más evidencias de que el “screening” o cribado en pacientes de riesgo, tanto por parte del propio sujeto como por parte del dermatólogo u otro médico que siga al paciente, mejora la prevención y el diagnóstico precoz del cáncer de piel tipo melanoma. Esto es así porque permite la resección de lesiones névicas (lunares) sospechosas antes de que evolucionen a melanoma y, en todo caso, si ya ha degenerado a melanoma, permite detectarlo y extirparlo en estadios precoces, con escaso espesor tumoral, lo cual mejora enormemente el pronóstico vital del paciente. El ideal sería, si hay un melanoma, extirparlo en su fase inicial de melanoma *in situ*, donde la tasa de curación es del 100%, pues las células malignas no han atravesado todavía la membrana basal de la epidermis (capa más alta de la piel) y, dado que no han estado en contacto con los vasos sanguíneos de la dermis ni de la hipodermis, no hay riesgo de metástasis.

Lo que no siempre está tan claro es saber a qué pacientes hacerles el

cribado, ni con qué periodicidad, ni por cuánto tiempo, ni por parte de quién. La recomendación a cualquier médico es que esté siempre alerta ante lesiones cutáneas potencialmente malignas aunque sea durante un examen físico por otro motivo de cualquier paciente que acuda a su consulta. Realmente, esta tarea no sólo incumbe al médico de Atención Primaria o de otra especialidad, sino al personal de Enfermería (por ejemplo, durante una cura por una úlcera), al podólogo, odontólogo, matrona, o incluso al peluquero, todos ellos profesionales, sanitarios o no, que han servido y sirven para detectar lesiones sospechosas de cáncer de piel. De hecho, hay algunos estudios que indican que el médico dedica en ocasiones poco o ningún tiempo a examinar la piel del paciente porque se centra única y exclusivamente en el motivo de la consulta, y no tiene tiempo de otra cosa.

Se ha demostrado que hacer cribado seleccionando sólo aquellos **pacientes con alto riesgo** de desarrollar melanoma es aproximadamente **10 veces más eficiente** para detectar melanoma que hacer “screening” en la población general. Existe alta evidencia de que el uso del **dermatoscopia** en los controles periódicos favorece la labor de cribado. El dermatoscopia es particularmente útil para detectar nevus displásicos y para el seguimiento de lesiones dudosas, disminuyendo la ratio de lesiones benignas:malignas extirpadas y, por tanto, reduciendo costes innecesarios y aumentando la eficiencia del sistema sanitario. En casos seleccionados, con mayor riesgo de desarrollar melanoma, con mayor número de lesiones melanocíticas o con lesiones dudosas, puede ser muy útil el control de lunares con sistemas digitalizados de control de imágenes, como las fotografías de cuerpo entero y por zonas corporales, y la microscopía de epiluminiscencia. Estos sistemas “memorizan” las imágenes para poder comparar de forma exacta su evolución a lo largo del tiempo, y poder decidir el momento más adecuado para la exéresis, caso de que ésta fuera necesaria.

Siempre hay que explicar al paciente, especialmente a aquellos muy ansiosos ante la posibilidad de desarrollar un cáncer de piel, que el **riesgo de melanoma no se elimina por completo extirpando todos los lunares**, por el motivo ya comentado de que la mitad de melanomas

ocurren, *de novo*, sobre piel aparentemente sana, sin nevus previo. En estos casos, es importante la autoexploración periódica y, en algunos casos, las revisiones médicas periódicas en Atención Primaria, cuya labor de cribado es fundamental, o en Atención Especializada. No se recomienda la extirpación profiláctica de lunares, si no tienen signos de alarma, para prevenir el melanoma.

Por regla general, los pacientes que no han tenido nunca un examen de piel completo son aquellos que tienen menos conciencia del riesgo de cáncer de piel. Suelen ser sujetos más jóvenes, de nivel socioeconómico y de estudios más bajo, que no tienen historia personal o familiar de cáncer de piel, y aquellos que no han sido sometidos nunca a ningún sistema de cribado de otros cánceres (mama, colorrectal, etc).

2. Selección de pacientes con riesgo de melanoma

Las revisiones médicas periódicas de la piel para prevenir y detectar precozmente el cáncer de piel tipo melanoma, están especialmente indicadas si hay:

- 1) **Lunares atípicos o nevus displásicos** (ya explicados en el capítulo correspondiente). Riesgo muy alto si > 5 nevus displásicos.
- 2) **Gran número de nevus melanocíticos**, lo cual, como sabemos, se asocia con mayor riesgo de melanoma (alto si 50-100 lunares; muy alto si > 100 nevus).
- 3) **Melanoma familiar por predisposición genética** (2 ó más casos de melanoma en familiares de primer grado).
- 4) **Nevus melanocíticos congénitos gigantes** (riesgo muy alto si diámetro > 20 cm).
- 5) **Historia previa personal de melanoma**

- 6) Como grupo más ambiguo, están los individuos con **fototipos I y II**, es decir, que cuando toman el sol, siempre o casi siempre se queman y nunca o casi nunca se broncean. Estos pacientes deben estar aún más alerta si, además, tienen antecedentes personales de quemaduras solares con ampollas.

3. Familiares de pacientes con melanoma

Hacer un seguimiento a los familiares de pacientes con melanoma esporádico, a pesar de que no sea melanoma familiar, ha conducido en algunos estudios a detectar melanomas con características pronósticas más favorables, como el menor espesor tumoral, en comparación con los melanomas de la población general. Aquí influyen tanto la concienciación por parte del propio paciente como las revisiones médicas periódicas. Sin embargo, por norma, no se recomiendan revisiones periódicas de piel a los familiares de pacientes con melanoma, salvo que tengan lesiones melanocíticas susceptibles de seguimiento o realmente sean verdaderos casos de **melanoma familiar**, es decir, familiares con predisposición genética al melanoma (explicado en el capítulo correspondiente). Existe consenso general sobre que el grupo de riesgo donde está más indicado mantener el “screening” de melanoma a largo plazo es en aquellos individuos donde se haya demostrado una predisposición genética o, al menos, donde exista una marcada historia familiar de melanoma.

4. Seguimiento de lunares

La mayoría de guías, incluida ésta, recomiendan remitir al paciente con alto riesgo de melanoma al dermatólogo, aunque otros médicos especialmente formados (Atención Primaria, Oncología, Cirugía) pueden colaborar en la tarea durante sus revisiones rutinarias. La periodicidad recomendada para hacer las revisiones de lunares es variable:

- 1) Cada 3-6 meses si hay lesiones más o menos sospechosas de que puedan degenerar en melanoma.
- 2) Cada 12 meses, si no hay lesiones sospechosas.

Siempre hay que insistir y educar al paciente en la autoexploración de cuerpo entero. Se recomiendan autoexámenes de piel cada 3 meses, o incluso una vez al mes en pacientes de muy alto riesgo, pero no con más frecuencia que la mensual, porque entonces es más difícil apreciar lesiones nuevas o cambios en las ya existentes. Si el riesgo es bajo, es suficiente con autoexploraciones cada 6 meses.

5. Educación del paciente

Además de explicar la autoexploración de la piel, incluido el cuero cabelludo con la ayuda de espejo y secador, y zonas poco asequibles como las plantas de los pies o la interglútea (también con la ayuda de un espejo), hay que educar al paciente de alto riesgo para que sepa reconocer tanto los signos como los síntomas de las lesiones melanocíticas sospechosas y a usar adecuadamente las medidas de prevención de quemaduras y daño solar (como hemos comentado, hasta un 80% de los melanomas están causados por la exposición previa al sol, incluyendo quemaduras durante la infancia).

Los signos de alarma de posible melanoma son los conocidos por la regla A,B,C,D,E (ver capítulo de diagnóstico), además del sangrado y el exudado de la lesión. Síntomas frecuentes de alarma son el picor o dolor en el supuesto lunar o alrededor.

La autoexploración puede incluir también la palpación de ganglios linfáticos; esto se recomienda siempre si el paciente tiene el antecedente de un melanoma previo, y se puede recomendar en otros pacientes de alto riesgo, si no genera demasiada ansiedad en ellos.

Por norma, se deben evitar fuentes artificiales de radiación ultravioleta, fundamentalmente cabinas de bronceado artificial con rayos UVA, que están prohibidas en menores de 18 años.

Decálogo de la prevención del melanoma

- 1) Las medidas de prevención para evitar quemaduras solares disminuyen la incidencia de melanoma.
- 2) El diagnóstico y extirpación precoz del melanoma puede permitir su curación completa y salvar vidas.
- 3) El médico tanto de Atención Primaria como de Especializada, debe conocer los factores de riesgo y los grupos de riesgo de melanoma.
- 4) Los pacientes con alto riesgo de melanoma, especialmente aquéllos con más de 100 lunares y aquéllos con melanoma familiar, deben ser remitidos a un dermatólogo experto en melanoma.
- 5) Los pacientes con alto riesgo de melanoma, deben ser educados para usar medidas de prevención, fundamentalmente evitar las quemaduras solares. Ello incluye evitar el uso de aparatos de rayos UVA.
- 6) Los pacientes con alto riesgo de melanoma, deben ser educados para reconocer las lesiones sospechosas y los signos de alarma de una lesión pigmentada.

- 7) La dermatoscopia es básica en el seguimiento de pacientes con lesiones melanocíticas.
- 8) Los individuos de riesgo deben seguir revisiones médicas periódicas cada 6 ó 12 meses.
- 9) En pacientes y familiares con melanoma familiar, el seguimiento es de por vida.
- 10) La extirpación profiláctica de lunares no atípicos no está recomendada, por muchos lunares que tenga el paciente.

Bibliografía

Martínez-Escribano J, Piñero A. Prevención. Identificación y manejo de los individuos de riesgo. En: Melanoma Cutáneo. Guía Clínica Práctica. Consejería de Sanidad y Política Social, Servicio Murciano de Salud, eds. pp 35-41, 2012.

Mayer JE, Swetter SM, Fu T *et al.* Screening, early detection, education, and trends for melanoma: current status (2007-2013) and future directions.: Part I. Epidemiology, high-risk groups, clinical strategies, and diagnostic technology. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 599 e1-12.

Mayer JE, Swetter SM, Fu T *et al.* Screening, early detection, education, and trends for melanoma: Part II. Screening, education, and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 611 e1-10.

Watts CG, Dieng M, Morton RL *et al.* Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol* 2015; 172: 33-47.

Eisinger F, Morère JF, Pivot X *et al.* Melanoma risk-takers: fathers and sons. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 35-38.

Watts CG, Dieng M, Morton RL *et al.* Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol* 2015; 172: 33-47.

Schneider S, Görig T, Breitbart EW *et al.* Prevalence, risk groups, and reasons for sunbed use in Germany. *Hautarzt* 2016; 67: 226-233.

Leachman SA, Cassidy PB, Chen SC *et al.* Methods of melanoma detection. *Cancer Treat Res* 2016; 167: 51-105.

Berwick M, Buller DB, Cust C *et al.* Melanoma epidemiology and prevention. *Cancer Treat Res* 2016; 167: 17-49.

CAPÍTULO 4

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Angel López Ávila, Raúl Corbalán Vélez

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- (F-G) 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), o Diferente (signo del “patito feo”) o Displásico o “Darkness”.
- E: Evolución, variación o cambio del aspecto de la lesión en el tiempo, sobre todo crecimiento asimétrico o de forma brusca en pocos meses.
- F: Historia Familiar.
- G: Gran número de nevus.

Como se ha mencionado, un 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 dermatoscopia 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 teledermatoscopia. La dermatoscopia digital permite valorar tanto la aparición de nevus melanocíticos nuevos como valorar si existen cambios clínicos y/o dermatoscópicos en algún nevus.

Una interesante novedad tecnológica es el uso de aplicaciones para teléfonos móviles que permiten guardar y poder revisar fotografías de los nevus y así facilitar el seguimiento de sus lunares por el propio paciente y poder compararlos (p.e. aplicación "Photoskin").

Formas clínicas

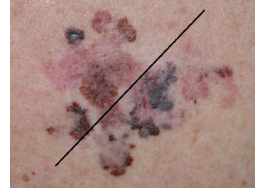
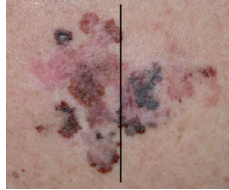
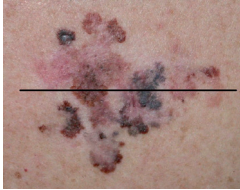
Se pueden distinguir cuatro formas clínicas principales de melanoma cutáneo que, habitualmente, se correlacionan con las cuatro formas principales histopatológicas:

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. Se asocia a exposiciones solares intermitentes (quemaduras solares).

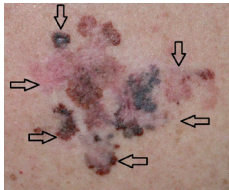
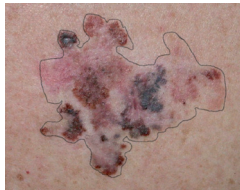
Melanoma nodular: segundo tipo más frecuente. Incluso los más pequeños de esta variante tienen capacidad metastásica, al existir crecimiento vertical desde el inicio.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (A,B,C,D,E)

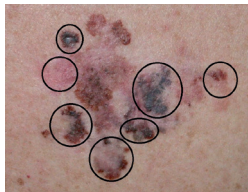
A: Asimetría (una mitad distinta de la otra)



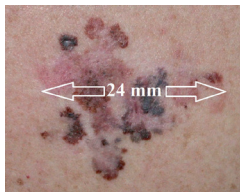
B: Bordes (irregulares, mal delimitados)



C: Color (diverso, no homogéneo)



D: Diámetro (mayor de 6 mm)



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

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

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 cualquier sospecha clínica, por mínima que sea (por ejemplo, el crecimiento brusco en pocos meses de un nevus aparentemente benigno) se debe realizar biopsia de la lesión para confirmar o descartar el diagnóstico de melanoma y evitar así retrasos diagnósticos (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 satelitosis microscópica como criterio N2c.

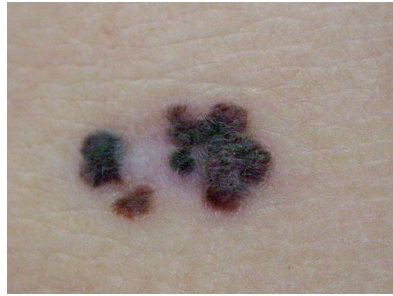
Una descripción detallada de la clasificación y estadificación TNM se encuentra en la guía rápida.

FORMAS CLÍNICAS TÍPICAS

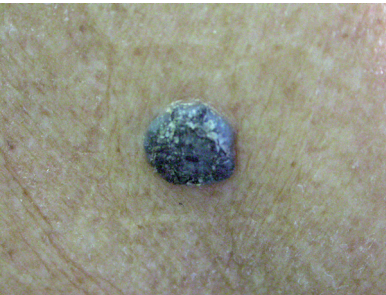
Melanoma de extensión superficial



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



El diagnóstico clínico de sospecha basado en la regla ABCD es fundamental para la detección precoz del melanoma cutáneo.

La dermatoscopia permite un mejor diagnóstico clínico diferencial.

La estadificación se realiza mediante la clasificación TNM de la AJCC.

Bibliografía

Stam-Posthuma JJ, van Duinen C, Scheffer E, et al. Multiple primary melanomas J Am Acad Dermatol 2001; 44: 22-27.

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 analysis for diagnosis of cutaneous melanoma. Development of a highly effective computer algorithm base on analysis of 837 melanocytic lesions. Br J Dermatol 2004; 151: 1029-1038.

Karimipour DJ, Schwartz JL, Wang TS et al. Microstaging accuracy after subtotal incisional biopsy of cutaneous melanoma J Am Acad Dermatol 2005; 52: 798-802.

Menzies SW, Zalaudek I. Why perform dermoscopy? The evidence for its role in the Routine Management of pigmented skin lesions Arch Dermatol 2006; 142: 1211-1222

Molenkamp BG, Sluijter BJ, Oosterhof B et al. Non-radical diagnostic biopsias do not negatively influence melanoma patient survival Ann Surg Oncol 2007; 14: 1424-1430.

Scope A, Marghoob AA. The “ugly duckling” sign: an early melanoma recognition tool for clinicians and public Melanoma Letter 2007; 25: 1-6.

Besaratinia A, Pfeifer GP. Sunlight ultraviolet irradiation and BRAF V600 mutagenesis in human melanoma. Hum Mutat 2008; 29: 983-991.

Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. Lancet 2014; 383: 816-827.

Kibbi N, Kluger H, Choi JN. Melanoma: clinical presentations. Cancer Treat Res 2016; 167: 107-129.

CAPÍTULO 5

DIAGNÓSTICO MEDIANTE DERMATOSCOPIA DEL MELANOMA

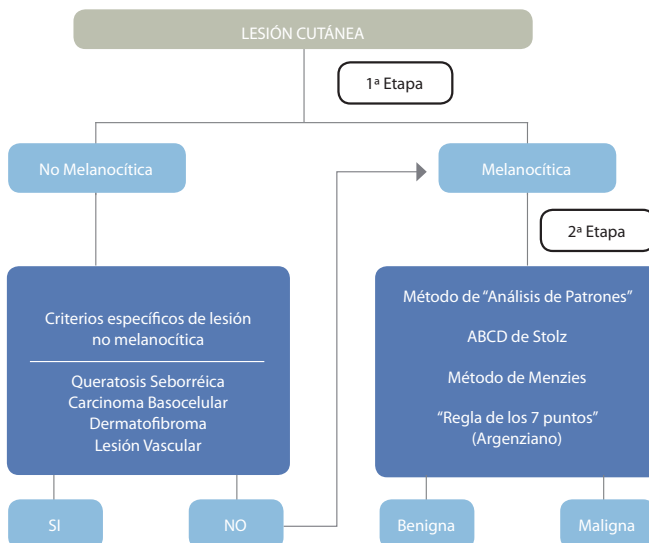
Teresa Martínez Menchón, María Caridad Soria Martínez

La dermatoscopia es una técnica de diagnóstico no invasiva que permite observar estructuras de la epidermis y de la dermis, mediante un sistema de ampliación de imagen y de iluminación que evita la distorsión producida por la reflexión y refracción de la superficie cutánea, mostrando los patrones de pigmento y vascularización invisibles a simple vista. Existen equipos de dermatoscopia manual y equipos digitales que posibilitan la obtención de mapas corporales en los pacientes con alto riesgo de padecer melanoma.

Con la utilización de la dermatoscopia se puede lograr una mejoría en la precisión diagnóstica del 20-25% con respecto al ojo desnudo. Es posible además, el diagnóstico diferencial de otras lesiones pigmentadas tanto melanocíticas como no melanocíticas.

El procedimiento diagnóstico sigue un algoritmo en 2 etapas (como muestra la figura 1): ante una lesión pigmentada se debe discernir inicialmente si se trata de una lesión melanocítica o no melanocítica (primera etapa) para posteriormente diferenciar si se trata de una lesión benigna o maligna (segunda etapa).

Figura 1- Procedimiento diagnóstico en 2 etapas en dermatoscopia



En la primera etapa se evalúa la presencia de signos de lesión melanocítica, que tienen su correlación histopatológica, como son:

- Reticulo pigmentado: corresponde a pigmentación melánica a nivel de la unión dermoepidérmica.
- Pseudoretículo pigmentado: se trata de pigmentación melánica en la unión dermoepidérmica o dermis separada por los orificios de salida de las estructuras anexas.
- Agregados de glóbulos: corresponden a acúmulos de melanocitos en nidos o tecas dérmicos.
- Ramificaciones lineales (proyecciones radiales y seudópodos): agregados de células tumorales con distribución paralela a la superficie cutánea en la zona de extensión superficial en periferia.
- Manchas de pigmento: acúmulos densos de melanina en la capa córnea, epidermis o dermis superficial.
- Patrón paralelo del surco: pigmentación melanocítica en el “sulcus profundus” de la estructura del dermatoglifo.
- Patrón paralelo de la cresta: células tumorales de melanoma in situ en la “cresta intermedia” del dermatoglifo.
- Puntos múltiples azul-grisáceos (“en pimienta”): indican la presencia de melanófagos y melanina en la dermis superficial.
- Velo azul-gris o azul blanquecino: corresponden a nidos compactos de células pigmentadas tumorales localizadas en dermis superficial junto con ortoqueratosis, acantosis e hipergranulosis.

Además, se deben evaluar signos de determinadas lesiones no melanocíticas (carcinoma basocelular, queratosis seborreica, dermatofibroma, hemangioma) de manera que la ausencia de las mismas también debe inducir a pensar en lesión melanocítica.

En la segunda etapa, es necesario reconocer una serie de parámetros y patrones asociados al melanoma, mediante el análisis de patrones y también diferentes algoritmos diagnósticos (la regla del ABCD, el método de Menzies y la lista de los 7 puntos). Según los principales expertos dermatosco-

pistas, el análisis de patrones es la aproximación diagnóstica más completa y específica, pues permite el diagnóstico de lesiones melanocíticas y no melanocíticas siguiendo una evaluación progresiva de los criterios disponibles, pero exige una mayor experiencia en dermatoscopia.

De forma general, se puede indicar que la asimetría arquitectural y la presencia de múltiples colores en dermatoscopia (pardo, marrón oscuro, negro, azul-gris, blanco y rojo) son muy sugestivas de melanoma.

Se distinguen los siguientes patrones globales sugestivos de melanoma:

- Patrón reticulado atípico.
- Patrón globular atípico.
- Patrón en estallido de estrellas atípico: fundamentalmente en adultos ya que en niños se asocia a Nevus de Spitz/Reed.
- Patrón homogéneo: puede asociarse a metástasis de melanoma.
- Patrón paralelo de la cresta.
- Patrón multicomponente: es aquel que resulta de la combinación de 3 o más estructuras dermatoscópicas en la misma lesión. Es el patrón más asociado al diagnóstico de melanoma.
- Patrón inespecífico: cuando una lesión no puede ser clasificada en ninguno de los patrones anteriores.

Los parámetros localizados que sugieren malignidad en el método del análisis de patrones son:

- Retículo pigmentado prominente o atípico (Figura 2): el retículo pigmentado prominente presenta una red homogénea pero con líneas gruesas y más oscuras, mientras que el atípico además de ser heterogéneo presenta orificios de diferentes tamaños y terminación abrupta en periferia. Este retículo atípico es el parámetro dermatoscópico que presenta mayor asociación con melanoma.
- Puntos y glóbulos atípicos (Figuras 2 y 3): la existencia de puntos y glóbulos de diferentes tamaños, formas y colores distribuidos irregularmente en la lesión melanocítica pueden sugerir malignidad.

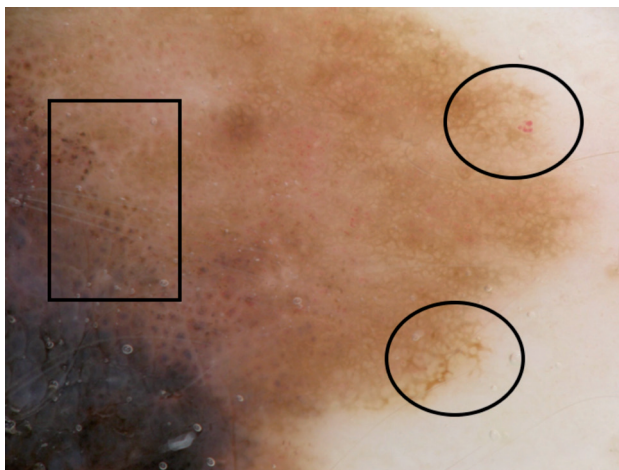


Figura 2.- Detalle de la periferia de la lesión: Puntos y glóbulos atípicos (recuadro) y retículo pigmentado prominente y atípico (círculos).

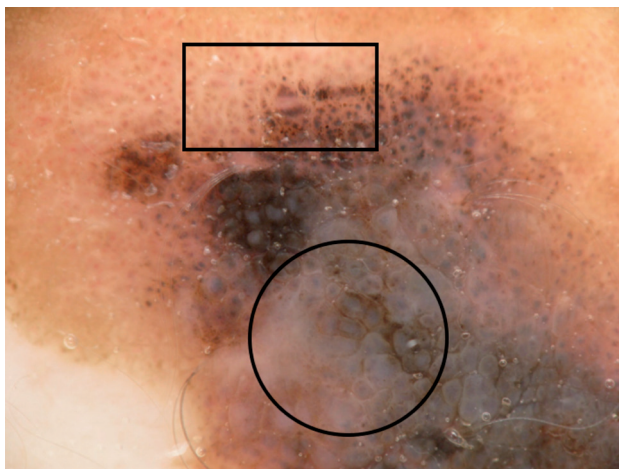


Figura 3.- Detalle del centro de la lesión: Puntos y glóbulos atípicos (recuadro) con velo azul-blanquecino (círculo).

- Proyecciones irregulares: la importancia de estas estructuras radica en su distribución ya que, si se encuentran distribuidas de forma regular y simétrica en la periferia de la lesión son sugestivas de Nevus de Spitz/Reed, mientras que si se distribuyen de forma irregular y asimétrica, son altamente sugestivas de la fase de extensión superficial del melanoma.
- Velo azul-gris o azul-blanquecino (Figura 3): cuando el velo azul-blanquecino ocupa gran parte de la lesión y tiene una distribución asimétrica, debe sospecharse melanoma. Esta estructura suele corresponder a la zona más profunda del melanoma.
- Áreas desestructuradas homogéneas irregulares y periféricas: corresponden a zonas dentro de la lesión melanocítica en las que no pueden distinguirse estructuras en su interior.
- Estructuras de regresión extensas: pueden observarse puntos azul-grises “en pimienta” que corresponden a melanofagia o áreas blancas pseudocicatrizales consecuencia de la fibrosis. Son muy frecuentes en el melanoma y se correlacionan con la parte macular del mismo.
- Vasos atípicos: muy importantes ya que en los melanomas amelanóticos pueden ser la única clave diagnóstica. Se distinguen: vasos puntiformes o en cabeza de alfiler, vasos en “horquilla”, vasos lineales con morfología y distribución irregular, vasos “en sacacorchos”, glóbulos rojo-azulados o rojo lechosos, vasos y eritema en el interior de estructuras de regresión.

Hay estructuras dermatoscópicas que predominan en el melanoma invasivo frente al melanoma in situ. Los colores azul-gris, rojo y blanco y sus combinaciones, así como el patrón multicomponente son más frecuentes en el melanoma invasivo. En relación con los parámetros localizados, el retículo pigmentado atípico es típico del melanoma in situ; los puntos y glóbulos atípicos, las áreas homogéneas, el retículo invertido, el velo azul-blanquecino y los vasos atípicos sugieren un melanoma invasor.

Por último, es posible asignar unas características dermatoscópicas según el tipo de melanoma:

Melanoma de extensión superficial: retículo pigmentado atípico, velo azul blanquecino, puntos y glóbulos de distribución irregular, pseudópodos y proyecciones radiales irregulares, policromía, áreas con punteado azul o en pimienta, áreas desestructuradas u homogéneas distribuidas de forma irregular (Figuras 4-7).

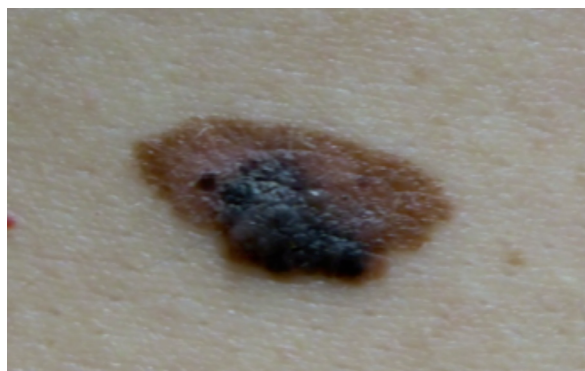


Figura 4.- Melanoma de extensión superficial sobre nevus congénito en región lumbar

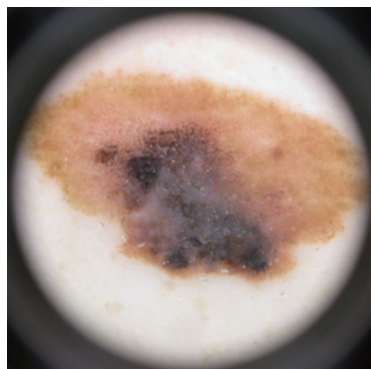


Figura 5.- Patrón multicomponente compuesto por glóbulos, retículo pigmentado y áreas homogéneas con un velo azul. Destaca la asimetría de la lesión y la presencia de múltiples colores (negro, marrón oscuro, marrón claro, rojo, azul-gris)

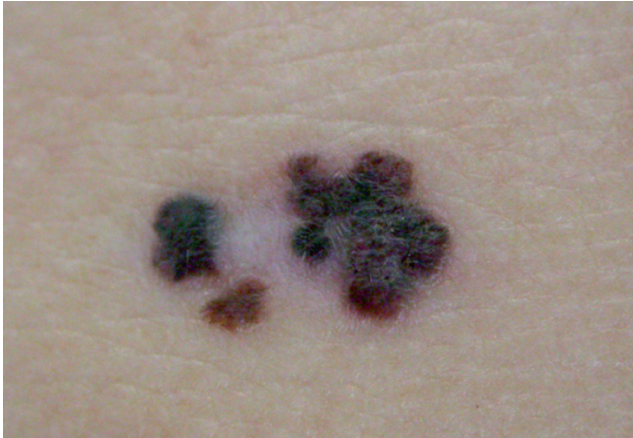


Figura 6.- Melanoma de extensión superficial

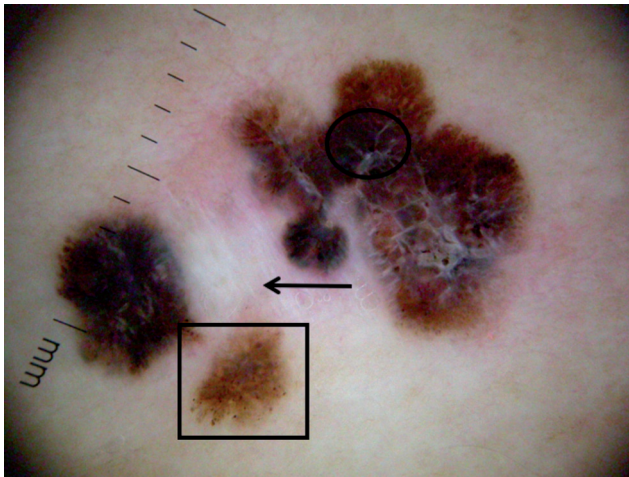


Figura 7.- Melanoma de extensión superficial: patrón multicomponente compuesto por retículo pigmentado atípico (círculo), glóbulos atípicos (recuadro), pseudópodos (flecha corta), áreas blanquecinas correspondientes a regresión (flecha larga) y velo azul blanquecino (estrella). Destaca la asimetría de la lesión y la presencia de múltiples colores (negro, marrón oscuro, marrón claro, rojo, azul-gris, blanco)

Melanoma nodular: la ausencia de crecimiento radial en el melanoma nodular determina que aquellos signos asociados a la fase de crecimiento radial del melanoma (retículo pigmentado, proyecciones radiales) no se observen o aparezcan con menor frecuencia. Presentan con mayor frecuencia aquellos signos dermatoscópicos asociados a melanomas de gran espesor tumoral, como el velo azul-blانquecino, la policromía o patrones vasculares atípicos. En los melanomas nodulares, el patrón global más frecuente es el inespecífico (Figuras 8-10).

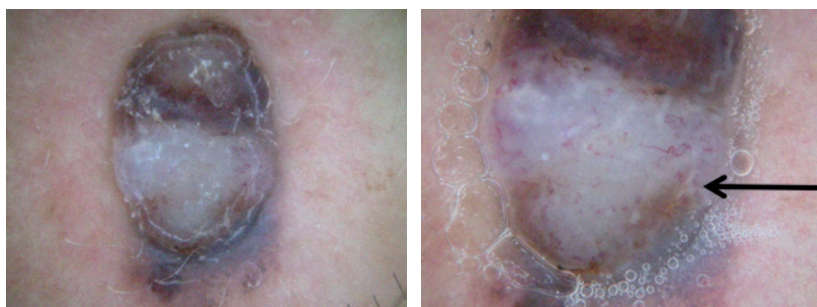


Figura 8.- 8a: Patrón inespecífico. Destaca la policromía y la presencia de patrón vascular atípico. 8b: Detalle del patrón vascular atípico (flecha) con capilares dilatados con perfiles saculares y aneurismáticos que presentan formas y trayectos irregulares

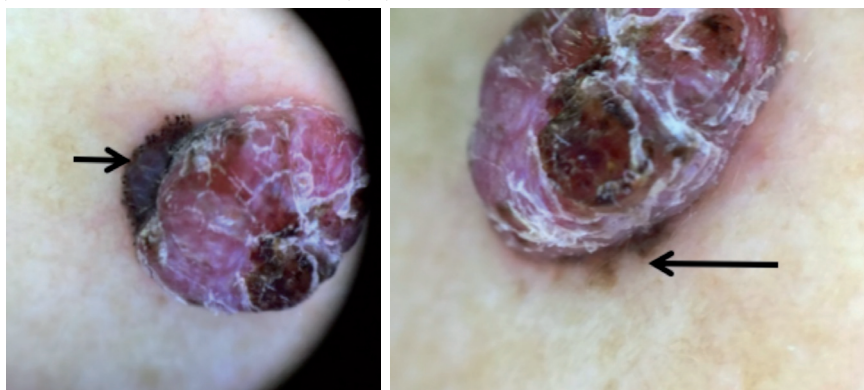
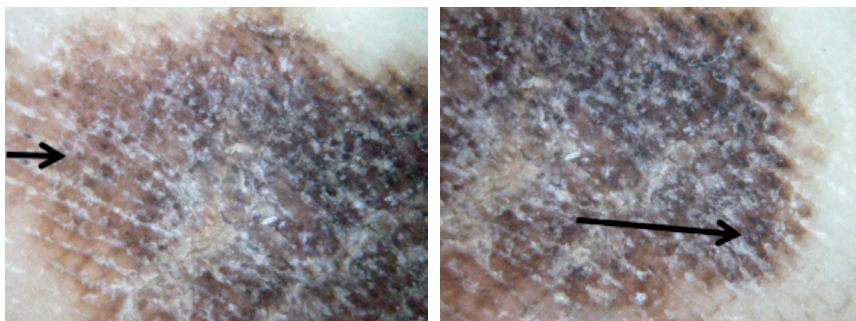


Figura 9 y 10.-Patrón global inespecífico con ulceración que hace difícil el diagnóstico de lesión melanocítica, si no se examina detenidamente la base de la lesión, donde se observan la presencia de pseudópodos (flecha corta) y presencia discreta de pigmentación melánica mal definida (flecha larga). Destaca la presencia de múltiples colores negro, marrón oscuro, marrón claro, rojo, azul-gris).

Melanoma acral: en las lesiones de palmas y plantas el hallazgo más destacado es el patrón paralelo de la cresta, aunque también puede observarse pigmentación difusa, puntos y glóbulos periféricos y terminación abrupta del borde. En los melanomas ungueales se aprecia una coloración marronácea de fondo y líneas irregulares en amplitud, espaciado o coloración con pérdida de paralelismo (patrón linear irregular) y el signo de micro-Hutchinson (pigmentación de la cutícula invisible al ojo desnudo) (Figuras 11-13).



Figura 11.- Melanoma lentiginoso acral



Figuras 12 y 13.- Patrón paralelo de la cresta con terminación abrupta (flecha larga) y presencia de puntos y glóbulos irregulares (flecha corta)

Lentigo maligno melanoma: destaca por pigmentación asimétrica de los orificios foliculares, puntos y glóbulos azul gris-pizarra, estructuras romboidales y áreas de pigmentación homogénea (Figuras 14-16).



Figura 14: Lentigo maligno melanoma

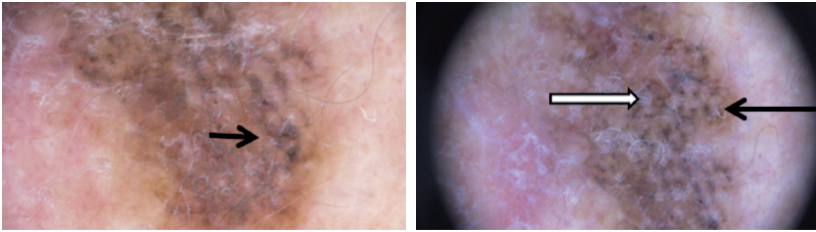


Figura 15 y 16.- Pseudoretículo pigmentado con presencia de estructuras romboidales (flecha blanca y negra), pigmentaciones perifoliculares asimétricas (flecha negra corta) y oclusión de las salidas foliculares (flecha negra larga).

Melanoma amelanótico: la presencia de vasos puntiformes y lineales irregulares junto con áreas de color rojo lechoso en ausencia de datos de lesión pigmentada debe alertarnos sobre su presencia.

Melanoma de las mucosas: se observa una terminación abrupta del patrón pigmentado con patrón globular paralelo o puntos y glóbulos irregulares y grandes estructuras homogéneas azul-gris (melanoma in situ) y velo azul-blancuecino, ulceración y patrón vascular atípico (melanoma invasor). Es necesario destacar que la presencia en mucosas de estructuras dermatoscópicas asociadas a malignidad ha de interpretarse con cautela, pues no siempre se corresponden con melanoma. La dermatoscopia es una herramienta muy útil en la selección de la zona a biopsiar, especialmente cuando las lesiones pigmentadas son extensas.

DERMATOSCOPIA DIGITAL

El seguimiento de pacientes con alto riesgo de melanoma (síndrome del nevus con atipia, melanoma múltiple y familiar) mediante mapas corporales y dermatoscopia digital (método en 2 etapas de control digital (figura 17)) mejora el diagnóstico precoz del melanoma, especialmente en lesiones incipientes y difíciles de detectar, reduciendo el número de extirpaciones benignas innecesarias. Estos sistemas digitales permiten la captura de un gran número de imágenes para seguimiento y comparación posterior,

además de poder amplificar y visualizar estructuras que no podrían ser analizadas con el dermatoscopio de mano como p.e. los vasos de pequeño diámetro. Son útiles para el seguimiento de nevus atípicos, melanosis de mucosas, melanoniquia y nevus congénitos gigantes (Figuras 18 y 19).

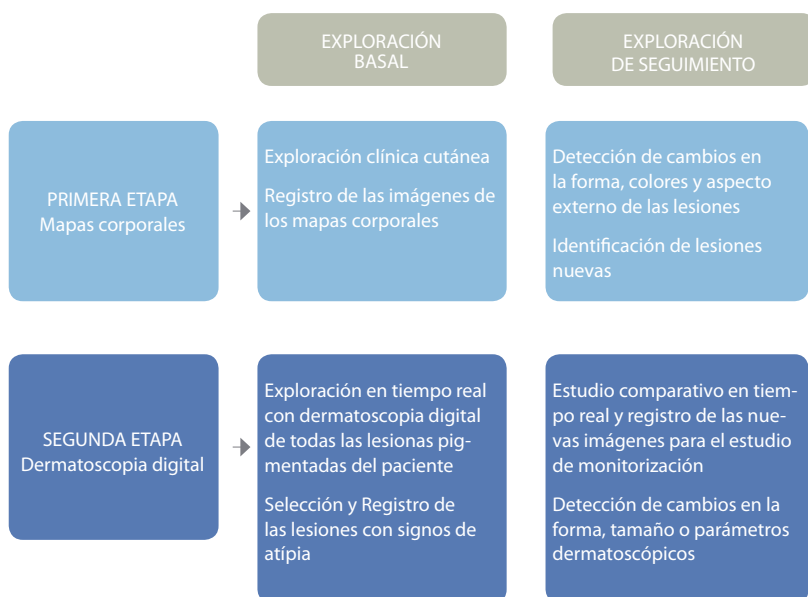


Figura 17. Algoritmo del “método en 2 etapas de control digital”



Figura 18. Foto clínica de paciente con múltiples nevus melanocíticos en seguimiento en dermatoscopia digital (sistema fotofinder). Destaca la lesión pigmentada con características clínicas atípicas que aparece en el círculo.

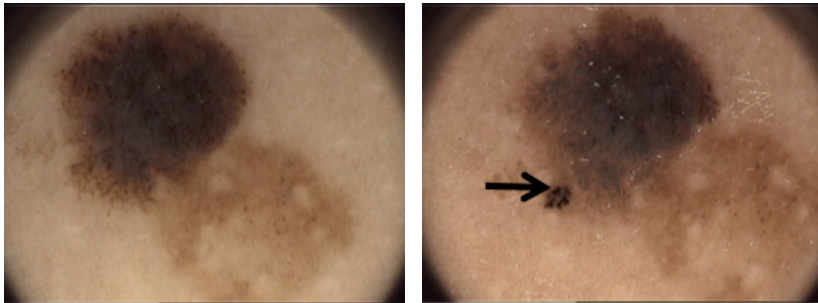


Figura 19 a y b: En el seguimiento semestral se detecta una mancha excéntrica (flecha) de pigmento nueva en el contexto de esta lesión asimétrica con áreas de retículo pigmentado atípico

La dermatoscopia es una técnica de diagnóstico no invasiva que permite una mejoría en la precisión diagnóstica del melanoma y un adecuado diagnóstico diferencial con otras lesiones pigmentadas tanto melanocíticas como no melanocíticas.

El procedimiento diagnóstico sigue un algoritmo en 2 etapas dirigido a discernir inicialmente si se trata de una lesión melanocítica o no melanocítica (primera etapa) para posteriormente diferenciar si se trata de una lesión benigna o maligna (segunda etapa).

Los sistemas de dermatoscopia digital permiten la captura de un gran número de imágenes para seguimiento y comparación posterior, y por tanto son muy útiles para el seguimiento de nevus atípicos, melanosos de mucosas, melanoniquia y nevus congénitos gigantes.

Bibliografía

Malveyh J, Puig S, Braun RP, Marghoob A, Kopf A. Manual de dermatoscopia. 1 ed Barcelona: BCN Art Direct; Barcelona (España), 2006.

De Troya-Martín M, Blázquez-Sánchez N, Fernández-Canedo I, et al. Estudio dermoscópico del melanoma maligno cutáneo: análisis descriptivo de 45 casos. *Actas Dermosifiliogr* 2008; 99: 44-53.

Malveyh J, Puig S. Principios de Dermatoscopia. Barcelona: Diagnosis Dermatológica; 2009.

Ciudad Blanco C, Avilés Izquierdo JA, Lázaro Ochaita P et al. Hallazgos dermoscópicos para la detección precoz del melanoma. Análisis de 200 casos. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 683-693.

CAPÍTULO 6

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO Y MOLECULAR: EL INFORME ANATOMOPATOLÓGICO DEL MELANOMA

***Sebastián Ortiz Reina, Ana Martín Rodríguez, Inmaculada Pagán Muñoz,
Enrique Poblet Martínez***

1.- Introducción:

Su objetivo es la unificación de criterios que faciliten la redacción e interpretación del informe anatomopatológico, considerando que para elaborar un protocolo histopatológico de melanoma, hay que tener en cuenta que su pronóstico y tratamiento dependen no sólo del tipo de lesión, sino también de otros datos clínicos y parámetros morfológicos, que deben ser reseñados por el médico que realiza la biopsia, debiendo especificarse:

- **Filiación:** la edad y el sexo tienen valor pronóstico.
- **Localización de la lesión:** hay zonas asociadas a un peor pronóstico.
- **Tipo de muestra:** biopsia escisional, incisional o con sacabocados (punch), reescisión, ganglio centinela, linfadenectomía, rebanado, otros.
- **Tamaño del tumor:** sólo si es visible al estudio macroscópico. Especialmente importante en los tumores Acrales.
- **Nódulos satélites macroscópicos:** a distancia del tumor principal.
- **Pigmentación macroscópica:** si está presente y si es difusa o focal.

2.- Aspectos histopatológicos con valor pronóstico:

2.1.- Tipo histológico: se debe informar a cuál de los cuatro tipos principales o resto de variantes descritas pertenece:

2.1.1.- Melanoma de extensión superficial: distinguimos un componente intraepidérmico, el primero en aparecer y el único que se observa en la fase *in situ*, y un componente infiltrativo dérmico.

Componente intraepidérmico: los melanocitos tumorales se disponen como células aisladas que pueden mostrar migración transepidérmica o formar pequeños nidos de morfología variable y con tendencia a confluir.

Componente intradérmico: la lesión infiltra la dermis.

2.1.2.- Melanoma nodular: aparece sin fase de crecimiento radial preexistente. Suele presentar un crecimiento asimétrico y polipoi-

de con adelgazamiento de la epidermis, a la que en ocasiones ulcerara.

2.1.3.-Léntigo maligno y melanoma léntigo maligno: se habla de lentigo maligno cuando la lesión está limitada a la epidermis y de melanoma léntigo maligno cuando aparece invasión dérmica.

2.1.4.-Melanoma lentiginoso acral: afecta a palmas, plantas y región subungueal.

2.1.5.- Formas menos frecuentes de melanoma:

Melanoma desmoplásico: es una variante poco frecuente, en la que el componente infiltrante dérmico está compuesto por células fusiformes con variable cantidad de colágeno (desmoplasia).

Melanoma nevoide: Grupo heterogéneo de melanomas que pueden simular nevus por su simetría y aparente maduración.

Melanoma dérmico.

Melanoma de mucosas: pueden localizarse en la mucosa genital, oral o conjuntival. Suelen tener una fase de crecimiento radial o pagetoide semejante a la del melanoma de crecimiento superficial.

2.2.- Grosor tumoral / Índice de Breslow: es un factor pronóstico muy importante, que determina la profundidad de la invasión tumoral. 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 en casos que esta profundice más que el tumor. Puede ser muy útil el empleo de técnicas de inmunohistoquímica (Melan-A y HMB 45), para determinar los límites en profundidad. Si el tumor contacta con límite quirúrgico profundo, no pudiéndose determinar el grosor total, puede indicarse en el informe: "Breslow, al menos de ... mm".

2.3.- Fase de crecimiento:

- **Radial:** las células tumorales se localizan sólo en la epidermis (melanoma in situ) o en la epidermis y dermis (melanoma microinvasor). En

la dermis, aparecen aisladas o formando pequeños nidos, de menor tamaño que las localizadas en la epidermis, y no presentan mitosis.

- **Vertical:** factor pronóstico adverso, las células infiltran la dermis, formando nidos de mayor tamaño a los que se encuentran en la epidermis, en los que pueden encontrarse mitosis.

2.4.- Ulceración: importante factor pronóstico. Representa un defecto epidérmico en todo su espesor (esto es, desde el estrato córneo a la membrana basal), presencia de cambios reactivos (depósitos de fibrina y neutrófilos), adelgazamiento, borramiento o hiperplasia reactiva de la epidermis circundante, en ausencia de trauma o proceso quirúrgico reciente.

2.5.- 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, pero sin expandirla.
- 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.
- Nivel V: las células infiltran el tejido celular subcutáneo.

Los niveles IV y V de Clark son considerados criterios terciarios en la clasificación de un melanoma estadio T1b, en los que no exista ulceración y el índice mitótico no se puede determinar.

2.6.-Índice mitótico (numero de mitosis por mm²): importante factor pronóstico. Se contabiliza empezando a contar por el área en la que se observen más mitosis, siguiendo en otros campos. Si no hay campos suficientes se pueden contar campos en distintos niveles.

2.7.- Regresión: sustitución de las células tumorales por un infiltrado inflamatorio linfocitario, fibrosis dérmica, melanófagos, telangiectasias y un adelgazamiento de la epidermis. Se considera un factor pronósti-

co adverso (en discusión en la actualidad), sobre todo si afecta a más del 75% de la lesión.

2.8.- Infiltrado linfoide peri o intratumoral (TILs): presencia de linfocitos rodeando la zona profunda de la fase de crecimiento vertical, o dispuestos entre las células tumorales del componente invasivo. Debe de evaluarse de manera semicuantitativa:

- **Ausente:** no hay linfocitos o si los hay son muy escasos.

- **Escaso o no intenso:** Los linfocitos infiltran focalmente el componente intradérmico, o rodean de forma incompleta el frente de crecimiento tumoral.

- **Intenso:** Los linfocitos infiltran de forma difusa el componente intradérmico o rodean de forma completa el frente de crecimiento tumoral.

2.9.- Invasión linfo-vascular: presencia de grupos tumorales en el interior de las luces vasculares y/o linfáticas.

La invasión vascular incierta es un concepto de similar valor pronóstico adverso, en la que las células tumorales se encuentra adyacentes al endotelio vascular, sin penetrar en su luz.

2.10.- Infiltración perineural (neurotropismo): presencia de células del melanoma en el perineuro, endoneuro de los nervios, o ambos. Se relaciona con un aumento del riesgo de recurrencias locales.

2.11.- Microsatelitosis o satelitosis microscópica: presencia de nidos de células tumorales de al menos 0,05 mm, localizados en dermis reticular, 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) y a una distancia no mayor de 2 cm.

2.12 Metástasis en tránsito: factor de mal pronóstico, se caracteriza por la presencia de tumor en los vasos linfáticos de la piel o del tejido subcutáneo, a más de 2 cm del tumor principal, pero no más allá del ganglio linfático identificado más cercano.

2.13.- Márgenes de la lesión: se debe reseñar la distancia del tumor a los límites quirúrgicos laterales y profundos, de los componentes in situ e invasor, por separado.

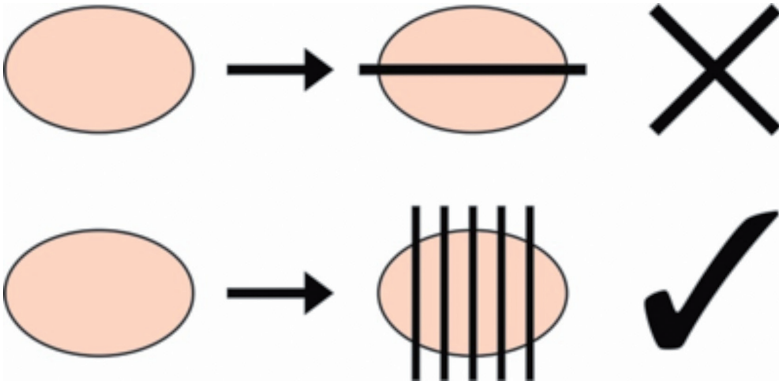
2.14.- Lesión melanocítica asociada: pueden ser de tipo displásico, común, o más raramente nevus melanocíticos congénitos o azules.

3.- Status ganglionar / ganglio centinela:

La extensión metastásica del melanoma cutáneo, se realiza fundamentalmente hacia los linfáticos locoregionales.

Ganglio Centinela: primer ganglio de la cadena linfática, al que drena el melanoma.

3.1-Estudio macroscópico: no se recomiendan cortes en congelación. Se realizarán cortes perpendiculares al eje mayor del ganglio cada 2 mm, incluyéndose el mayor número posible de fragmentos en un mismo bloque. Los ganglios menores de 5 mm pueden incluirse sin seccionar.



3.2.- Estudio microscópico: cortes seriados cada 250 micras hasta agotar la muestra,; en cada uno de estos niveles se recogen 5 laminilla para: hematoxilina-eosina, HMB-45, Melan-A y 2 cortes sin teñir por si se precisaran otras tinciones o repetir alguna de las anteriores.

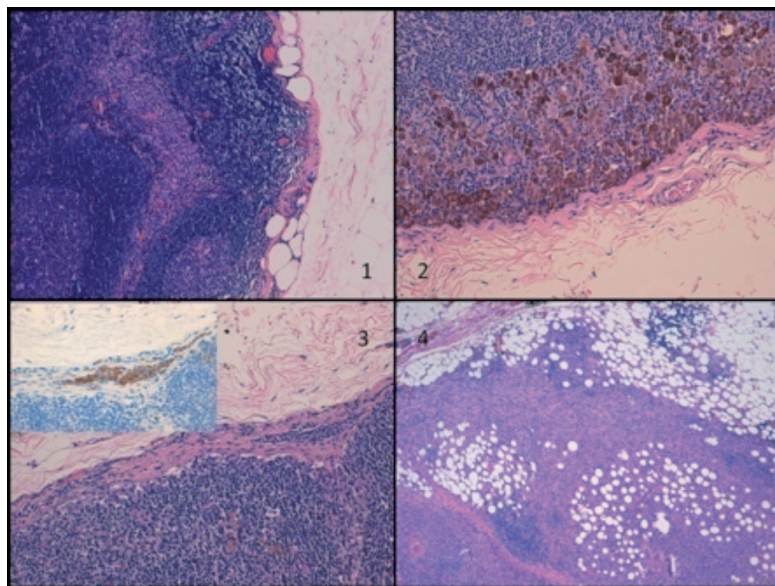


Figura 1: diferentes formas de afectación ganglionar: 1.- metástasis intraparenquimatosa; 2.- metástasis subcapsular; 3.- nevus intracapsular, mostrándose tinción con Melan-A; 4.- extensión extraganglionar.

3.3- Interpretación de los resultados: lo más frecuente es que las células del melanoma metastásico presenten similar morfología a la de la lesión primaria, por lo que es importante compararlas con las del melanoma original.

3.3.1- Metástasis: la sola presencia de escasas células de melanoma identificadas bien con hematoxilina eosina o mediante inmunohistoquímica, son diagnósticas (células tumorales aisladas). A efectos de estadificación (TNM) se consideran:

- *Micrometástasis:* aquellas detectadas por examen microscópico en pacientes sin evidencia macroscópica, clínica o radiológica de metástasis ganglionar.

- *Macrometástasis*: metástasis ganglionar con extensión extracapsular macroscópica o detectada clínica o radiológicamente.

3.3.2- El informe debe incluir el número de ganglios afectados del total remitido, y se recomienda incluir:

- *Carga tumoral*: medir el tamaño del mayor depósito tumoral en mm (pequeños agregados localizados en la misma región se consideran un solo nido).
- *Localización*: subcapsular (más frecuente) o intraparenquimatosas.
- *Extensión extracapsular* (<5% de los casos).

3.4- Diagnóstico diferencial: Incluye el nevus intracapsular. Los aspectos histopatológicos a favor de melanoma son: afectación parenquimatosas o subcapsular, atipia citológica, aumento del índice de proliferación medido con Ki67 y la expresión de HMB-45.

4.- Patología molecular del melanoma:

La importancia de la clasificación molecular del melanoma está justificada por la respuesta terapéutica de determinadas mutaciones y su sensibilidad a fármacos específicos, que actúan selectivamente sobre las células tumorales.

Se distinguen cuatro grupos de pacientes con distinta caracterización molecular:

- Melanomas cutáneos sin daño solar crónico, con exposición intermitente solar: es el grupo más frecuente. Suelen presentar mutación BRAF y en menor cuantía NRAS.
- Melanomas cutáneos con daño solar crónico: suelen presentar mutaciones KIT.
- Melanomas acrales: suelen presentar mutaciones KIT y en menor cuantía BRAF y NRAS.
- Melanomas de las mucosas: suelen presentar mutaciones KIT y en menor cuantía NRAS.

4.1- Mutación BRAF: un 50 % de los melanomas presentan esta mutación. La determinación del estado de BRAF (nativo o mutado) debe realizarse a todo paciente con melanoma metastásico o irresecable, candidato a tratamiento activo, debido al su valor predictivo de la respuesta al tratamiento con inhibidores de BRAF y de MEK.

4.2- NRAS: se encuentra en el 20 % de los melanomas, generalmente localizados en extremidades, partes acras y mucosas.

4.3.-KIT: se encuentra en el 6% de los melanomas en general. El 30 % de los melanomas en mucosas, 20 % acrales y 2 % piel con daño solar crónico.

Bibliografía

LeBoit PE, Burg G, Weedon D *et al.* Pathology and Genetics of Tumours of the Skin. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARCPress (International Agency for Research on Cancer; 2006.

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.

American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging from the AJCC cancer Staging manual. 7th ed. Chicago: Springer; 2010.

Bastian, BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol.* 2014; 9: 239-71.

Cole CM, Ferringer T. Histopathologic evaluation of the sentinel lymph node for malignant melanoma: the unstandardized process. *Am J Dermatopathol.* 2014; 36:80-7.

Rodríguez-Peralto JL, Espinosa E, Ríos-Martín JJ *et al.* Recomendaciones para la determinación de biomarcadores en el melanoma metastásico. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. *Rev Esp Patol.* 2014; 47: 9-16.

Manfredi L, Meyer N, Tournier E *et al.* Highly Concordant Results Between Immunohistochemistry and Molecular Testing of Mutated V600E BRAF in Primary and Metastatic Melanoma. *Acta Derm Venereol.* 2015 [Epub ahead of print].

College of American Pathologists-CAP Reference Resources and Publications. <http://www.cap.org/web/home/resources/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates?>. Fecha de último acceso: 23 de mayo de 2016.

Coit D, Thompson J, Algazi A *et al.* National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines): Melanoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016; 14: 450-473.

CAPÍTULO 7

MANEJO QUIRÚRGICO DEL MELANOMA

***Antonio Piñero Madrona, José Manuel Rodríguez González,
Francisco Nicolás Ruiz***

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 para 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. Recientemente se consideran otras variables con valor pronóstico, fundamentalmente la existencia de la ulceración en el tumor primario, el índice mitótico o la presencia de infiltración linfovascular o perineural.

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

I.- 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 más 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").

II.- 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 realizarla en melanomas de más de 1 mm de índice de Breslow. Si este índice es igual o menor a 1 mm puede considerarse su realización ante datos de "alto riesgo" para la positividad del ganglio centinela (ulceración, alta tasa mitótica, presencia de invasión linfovascular en el tumor primario), individualizando su indicación en cada caso. La realización de BSGC se considera contraindicada en casos con exéresis previa de la lesión con márgenes amplios (mayores de 2 cm), con reconstrucción con colgajo o ambos, ya que estas situaciones condicionan cambios en el drenaje linfático local y propician los falsos negativos con esta técnica. 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 electiva 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}Tc necio, 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 y a la pérdida de tejido para su inclusión en parafina y estudio convencional con hematoxilina-eosina y tinciones inmunohistoquímicas.

Aspectos quirúrgicos relacionados con el tratamiento

I.- 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 cirugía resectivas y reparadoras importantes, con colgajos dérmicos 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.

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

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.

El control de márgenes intraoperatorio mediante la técnica de cirugía de Mohs se utiliza en determinados tumores cutáneos, como el carcinoma epidermoide con invasión perineural o el dermatofibrosarcoma protuberans, pero su uso en el melanoma no suele estar indicado. No obstante, la cirugía de Mohs se puede considerar como una opción terapéutica en el caso de melanomas localizados en áreas donde es importante preservar el máximo de tejido posible (periocular), si es difícil determinar los límites del tumor (melanomas amelánicos) o si el tumor ha recidivado localmente varias veces (como ocurre en ocasiones con el melanoma lentiginoso acral).

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.

II.- 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 3 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 de miembro aislado con hipertermia.

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 (básicamente inmunoterapia).

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 (inmunoterapia, terapia dirigida a dianas moleculares o quimioterapia). En este caso la cirugía puede resultar un tratamiento complementario de utilidad y, sobre todo, al poder proporcionar en determinados casos mejoras en la calidad de vida de estos pacientes.

El tratamiento del melanoma primario implica un margen oncológico acorde a su índice de Breslow.

La estadificación ganglionar se realizará mediante la biopsia selectiva del ganglio centinela.

La enfermedad oligometastásica, en determinadas circunstancias, puede beneficiarse del tratamiento quirúrgico.

Bibliografía

Elsaeâer O, Leiter U, Buettner PG *et al.* Prognosis of sentinel node staged patients with primary cutaneous melanoma. PLoSONE 2012; 7: e29791.

Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ *et al.* Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. N Eng J Med 2014; 370: 599-609.

Van der Ploeg, Haydu LE, Spillane AJ *et al.* Outcome following sentinel node biopsy plus wide local excision versus wide local excision only for primary cutaneous melanoma. Ann Surg 2014; 260: 149-157.

Kachare SD, Brinkley J, Wong JH *et al.* The influence of sentinel lymph node biopsy on survival for intermediate-thickness melanoma. Ann Surg Oncol 2014; 21: 3377-3385.

Ethun CG, Delman DK. The importance of surgical margins in melanoma. J Surg Oncol 2015 doi: 10.1002/jso.24111

O'Leary DP, Byrnes KG, Power DG *et al.* Surgical management of metastatic melanoma in the era of targeted systemic therapies. Melanoma Res 2015; 25: 1-8.

Koshenkov VP, Broucek J, Kaufman HL. Surgical management of melanoma. Cancer Treat Res 2016; 167: 149-179.

Smith HG, Hayes AJ. The role of regional chemotherapy in the management of extremity soft tissue malignancies. Eur J Surg Oncol 2016; 42: 7-17.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ®). Melanoma versión 2.2016. Avalaible at www.nccn.org

Dummer R. The updated Swiss guidelines 2016 for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. Swiss Med Wkly 2016; 146: w14279.

CAPÍTULO 8

ESTUDIOS DE EXTENSIÓN Y SEGUIMIENTO

José F. Contreras Gutiérrez, Carolina Pereda Carrasco

Introducción

Una vez realizado el diagnóstico de melanoma, es importante un correcto estudio de extensión que nos permita establecer una pauta de seguimiento, en función del pronóstico del paciente, y una estrategia terapéutica. El seguimiento tiene varios objetivos:

- Por un lado, la detección precoz de recaídas tanto locales como a distancia, teniendo en cuenta que el 90% de las metástasis aparecen en los primeros 5 años tras la cirugía con mayor riesgo durante el primer año, y aunque pueden aparecer metástasis tardías, por lo que el seguimiento deberá 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 precoz de la recaída. La mayoría de las guías recomienda un seguimiento “de por vida”, especialmente si hay antecedentes familiares de melanoma y/o presencia de nevus atípicos.
- Otro objetivo sería la detección precoz de segundos melanomas, ya que entre el 1,2 y el 8,6% de los pacientes con un melanoma cutáneo desarrollarán un nuevo melanoma, con mayor frecuencia en los dos primeros años tras el diagnóstico y, sobre todo, en el primero. En cualquier caso, un segundo melanoma puede aparecer incluso después de 30 años aunque, por lo general, son lesiones de mejor pronóstico.
- Por último, otras de las razones no menos importantes para realizar el seguimiento son la búsqueda de lesiones precursoras, la documentación del curso de la enfermedad, la monitorización del tratamiento adyuvante, si procede, ofrecer apoyo psicosocial y detectar familiares en riesgo.

Las exploraciones complementarias y su periodicidad dependen de los parámetros del tumor inicial y de las características del paciente. No es posible una recomendación general sobre el seguimiento por técnicas de imagen porque no hay estudios, con suficiente evidencia, sobre la repercusión de la detección precoz de una recurrencia en la supervivencia global con los nuevos tratamientos.

Se deberá explicar a los pacientes la conveniencia de realizar una correcta

fotoprotección, una autoexploración mensual, que incluya palpación de los territorios ganglionares y exploración cutánea, que puede ser facilitada por el uso de la fotografía corporal total. Es recomendable que los familiares directos, en función de su riesgo, también realicen autocontroles mensuales, medidas de fotoprotección y seguimientos por su médico. También es recomendable ofrecer apoyo psicológico.

Estudios de extensión:

En la actualidad la clasificación clinicopatológica recomendada para estadificar a los pacientes con melanoma maligno (MM) es la clasificación pronóstica de la séptima edición de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Siguiendo esta guía, para determinar el estudio de extensión requerido, podemos dividir a los pacientes en :

1. Pacientes con Breslow inferior a 1 mm, sin factores de mal pronóstico anatomopatológicos (ulceración, mitosis), sin clínica sistémica y con una exploración física no sugestiva de satelitosis, metástasis en tránsito, locorregionales o a distancia. En estos casos, los estudios de imagen (TAC, PET-TC, RM) no están indicados ya que no son coste-efectivos.
2. Pacientes con un Breslow $\geq$ a 1 mm, sin clínica sistémica y con una exploración física no sugestiva de satelitosis, metástasis en tránsito, locorregionales o a distancia: proponer la biopsia del ganglio centinela (BSGC). Se ha demostrado que es la técnica más eficiente para la estadificación y si la BSGC fuera positiva se recomienda la realización de una TC o de una PET-TC con o sin resonancia magnética (RM) cerebral para determinar la presencia o no de metástasis a distancia.
3. Pacientes con Breslow inferior a 1 mm, con 1 mitosis/mm² o más, ulcerado o con una regresión mayor al 75%, sin clínica sistémica y con una exploración física no sugestiva de satelitosis, metástasis en tránsito, locorregionales o a distancia: se recomienda proponer la realización de BSGC actuando, si fuera positiva, como en el punto anterior.
4. Pacientes con un Breslow superior a 4 mm o cualquier Breslow con clínica sistémica o exploración física sugestiva de satelitosis, metástasis en

tránsito, locorregionales o a distancia. Se recomiendan estudios de imagen para la estadificación y para evaluar la enfermedad en función de la clínica o de la exploración física. La PET-TC con F18-FDG es un método ampliamente recomendado pero con limitaciones, como la evaluación cerebral, donde la RM ha demostrado tener mayor sensibilidad y rentabilidad diagnóstica.

Seguimiento:

La periodicidad de las exploraciones físicas y de las pruebas complementarias en el seguimiento del paciente dependerá del estadio clínicopatológico, de los antecedentes personales y familiares, de las características de las lesiones melanocíticas y de los protocolos de cada hospital/comité multidisciplinar. Es de destacar la experiencia en Australia y Reino Unido en el seguimiento de pacientes con melanoma por los médicos de Atención Primaria, con una buena aceptación por parte de los pacientes, e incluso mayor adherencia al seguimiento.

Se recomienda que, durante el seguimiento, a los pacientes se les realice, en cada consulta:

- una correcta anamnesis, insistiendo en la aparición de nuevas lesiones o cambios en lesiones cutáneas o subcutáneas.
- una exploración física lo más completa posible, con especial interés en:
 - exploración cutánea completa, incluyendo conjuntiva y cavidad oral,
 - palpación de la cicatriz, los trayectos linfáticos, los territorios ganglionares y la región abdominal.

En este contexto se debe tener en cuenta que la autoexploración y la exploración física médica han demostrado ser los procedimientos más eficaces para la detección precoz de recaídas en los estadios I-III. Hasta el 70% de las recaídas son locorregionales. No obstante, la primera recurrencia en el estadio III suele ser sistémica en el 51% de los casos.

En relación a las analíticas sanguíneas, no se recomienda su realización rutinaria. Los dos marcadores séricos que han mostrado cierta utilidad en el

seguimiento del melanoma son la LDH y la S100B, principalmente en el estadio IV. La elevación de uno de los dos marcadores séricos se relaciona con menor supervivencia; una elevación de dos veces el nivel normal se relaciona con peor pronóstico que elevaciones séricas menores. Se recomienda confirmar una elevación de LDH en al menos 24 horas, y de S100B en un mes.

En cuanto a las técnicas de imagen, la TC toracoabdominal tiene una especificidad similar a la ecografía para valorar metástasis abdominales pero su sensibilidad es mayor (85% vs 57%).

La PET-TC muestra mayor sensibilidad y especificidad (95%) que la TAC y la posibilidad de estudiar localizaciones no visualizadas en un estudio TAC (miembros inferiores). Se han descrito cambios en el manejo terapéutico por los hallazgos en la PET-TC entre el 10 y el 36% de casos, y se ha destacado su utilidad para valorar la eficacia en la evaluación de la respuesta al tratamiento. La RM es útil para valorar lesiones en hígado, médula ósea, partes blandas y, especialmente, cerebrales.

En el momento actual, existen diferentes pautas clínicas de seguimiento según las diversas guías publicadas. El modelo propuesto (tabla 1) es una guía elaborada a partir de las principales recomendaciones y debe considerarse en permanente revisión:

1. Estadio 0 (Tis N0 M0), se realizará una valoración clínica y una exploración física anual, si la palpación ganglionar es sospechosa se indica realizar ecografía de partes blandas o ganglionar. No se recomiendan los controles analíticos de rutina. Seguimiento anual durante al menos de 3 a 5 años.

Inspección de toda la superficie corporal cuya periodicidad se determina según el grupo de riesgo:

- Riesgo bajo: revisión anual.

Paciente con melanoma o familiar de primer grado con melanoma y sin ninguna de las siguientes características: fototipo claro/pelirrojo, más de 50 nevi, presencia de nevi atípicos o de daño solar.

- Riesgo intermedio: 6 meses.

Paciente con melanoma o familiar de primer grado con melanoma con alguna de las características mencionadas en el grupo anterior o número de nevi entre 50-100.

- Riesgo alto: 3-4 meses.

Paciente con alguna de estas dos características: más de 100 nevi o múltiples nevi atípicos.

2. Estadio IA, se realizará una valoración clínica cada 6 meses a un año durante los primeros cinco años y posteriormente anual hasta el décimo año.
3. Estadio IB y IIA, se debe realizar una valoración clínica cada 3-6 meses durante los primeros tres años, cada 6-12 meses en los dos años siguientes y, posteriormente, anual hasta el décimo año. Si la palpación ganglionar es sospechosa se debe realizar una ecografía de partes blandas y ganglionar. Se podría realizar una analítica con hemograma, función hepática, LDH, opcionalmente S100B, radiografía de tórax, ecografía ganglionar y una ecografía abdominal cada 6 meses durante tres años y después anual durante dos años más. Seguimiento durante al menos de 5 a 10 años.
4. Estadio IIB-IIC-III, se debe realizar una valoración clínica cada 3-6 meses durante los primeros dos años, cada 3-12 meses en los tres años siguientes y posteriormente, anual de por vida. Se podría realizar una analítica con hemograma, función hepática, LDH, opcionalmente S100B, una ecografía ganglionar y abdominal y radiografía de tórax. Consideramos que la realización de otras técnicas (un TAC o un PET-TC +/- RMN cerebral recomendados en otras guías cada 6-12 meses durante 5 años) debe indicarse solo si hay hallazgos o síntomas que las orienten.
5. Estadio IV, se realiza de forma individualizada para cada paciente. Las exploraciones y pruebas complementarias se indican según la situación clínica (localización de las lesiones) y el tratamiento realizado.

Tabla 1: propuesta de seguimiento en función de estadio.

	Estadio	Exploración física	Ecografía partes blandas y ganglionar	Analítica *	Rx de tórax	Ecografía abdominal	Otras
R E C O M E N D A C I O N E S	0	Riesgo bajo: anual R. intermedio: 6 meses Riesgo alto: 3-4 meses					
	IA	6 m -1 año durante 5 años, después anual					
	IB	3-6 m durante 3 años	Cada 6 m durante 3 años y después anual 2 años	Cada 6 meses durante 3 años y después anual 2 años	Cada 6 meses durante 3 años y después anual 2 años	Cada 6 meses durante 3 años y después anual 2 años	
	IIA	6-12 m otros 2 años, después anual					
	IIB	3-6 meses durante 5 años, después cada	Cada 3-6 m durante 5 años y después anual	Cada 3-6 m durante 5 años y después anual	Cada 3-6 m durante 5 años y después anual	Cada 3-6 m durante 5 años y después anual hasta los 10 años	TC o PET-TC +/-RMN cerebral según evolución
	IIC	6 meses 5 años y después anual	hasta los 10 años	anual	hasta los 10 años		
	III						
	IV	Exploración física y pruebas complementarias según guías, tratamientos y comité					

* con hemograma, función hepática, LDH y, opcionalmente, S100B

Valorar coordinar el seguimiento clínico con el médico de Atención Primaria.

Bibliografía

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).

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

Mohr P, Eggermont A, Hauschild A, *et al.* Staging of cutaneous melanoma. *Annals of Oncology* 2009; 20 (Supplement 6): vi14-vi21.

Weide B, Elsässer M, Büttner P, *et al.* Serum markers lactate dehydrogenase and S100B predictin dependently disease outcome in melanoma patients with distant metástasis. *Br J Cancer* 2012; 107: 422-428

Serna JA, Sánchez NR, Morató AE, *et al.* Melanoma maligno cutáneo. El rol del PET-CT. *GAMO*. 2012; 11: 104-112.

Bronstein Y, Ng Ch, Rohren E, *et al.* PET-CT in the management of patients with stage IV and clinically evident stage III metastatic melanoma considered candidates for surgery: evaluation of the additive value following conventional imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2012; 198: 1-13.

Berrocal A, Arance A, Espinosa E, *et al.* SEOM guidelines for the management of Malignant Melanoma 2015. *Clin Transl Oncol* 2015; 17: 1030-1035.

Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN GuidelinesVersion 2.2016. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf.

Dummer R, Siano M, Hunger RE, *et al.* The updated Swiss guidelines 2016 for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss Med Wkly* 2016; 146: w14279

CAPÍTULO 9

BASES ACTUALES DEL TRATAMIENTO MÉDICO DEL MELANOMA

*José Antonio Campillo Marquina, Alfredo Minguela Puras,
Pablo Cerezuela Fuentes*

Componentes del sistema inmunitario

El sistema inmunitario posee múltiples mecanismos para hacer frente a las infecciones y procesos tumorales. La inmunidad innata, primer mecanismo en activarse, lo hace de forma inmediata (vía alternativa del complemento, macrófagos y mastocitos) o inducida (inflamación, respuestas de fase aguda, interferones y células NK). En un segundo tiempo se desarrolla la inmunidad adaptativa o adquirida, mediada por los linfocitos T y B, que reconocen antígenos específicos, 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 posteriores encuentros, una respuesta más rápida y vigorosa.

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.

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 las *citoquinas* (*cito*: célula; *kinesis*: movimiento). Ambas son moléculas proteicas de pequeño tamaño que regulan diversas facetas del funcionamiento y tráfico de todas las células del sistema inmunitario.

La teoría de la vigilancia inmunológica o inmunovigilancia sostiene que durante el desarrollo de un tumor, la respuesta inmunitaria impone una presión selectiva que da lugar a la supervivencia y crecimiento excesivo de variantes de células tumorales con una menor inmunogenicidad, proceso denominado *inmunoección tumoral*, que pasa por tres fases: en la primera el sistema inmunitario es capaz de reducir y en algunos casos eliminar el tumor; si el tumor persiste se pasa a una etapa de equilibrio, hasta que algunas células tumorales adquieren ventajas que favorecen la evasión de la respuesta inmunitaria, induciendo tolerancia y progresando el tumor.

Las células de melanoma siguen diversas estrategias para evitar la inmunovigilancia. 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 favorece la respuesta de células NK. No obstante, los 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.

Bases inmunológicas de los tratamientos actualmente en uso en melanoma

Terapias con citoquinas: IFN α e IL-2

El *interferon alpha* (IFN α) es un interferon de tipo I con efectos pleiotrópicos entre los que se incluye un efecto anti-tumoral. El IFN α fue la primera citoquina exógena que demostró actividad antitumoral en melanoma avanzado. En 1996 la FDA aprobó el uso de IFN α 2b en situación adyuvante en melanoma. La actividad antitumoral de IFN α se ejerce directamente sobre las células tumorales, pero también indirectamente potenciando la respuesta antitumoral, en buena medida a través de una activación más potente de las células dendríticas, favoreciendo su diferenciación y la activación de células T efectoras citolíticas.

La *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. La IL-2 juega un papel central en inmunoregulación y proliferación de linfocitos T. Diversos ensayos clínicos han evidenciado respuestas completas prolongadas en melanoma metastásico, pero la toxicidad mostrada y la ausencia de factores predictivos de respuesta han relegado esta opción terapéutica al plano investigacional.

La terapia con otras citocinas (TNF α , IL-7, IL-12 e IL-21) o técnicas como la transferencia de linfocitos T autólogos, uso de células NK, células T, CAR o el desarrollo de vacunas contra antígenos del melanoma, están actualmente en fase de desarrollo, no utilizables en práctica clínica habitual.

Bloqueo de los puntos de control inmune.

El conocimiento actual de la interrelación entre las células presentadoras

de antígenos (CPA) y el linfocito T y entre éstos y las células tumorales nos proporcionan la posibilidad de modificar la respuesta inmune del huésped favoreciendo la actividad antitumoral (Figura 1).

Bloqueo de CTLA-4 (Antígeno 4 del linfocito T citotóxico). CTLA-4 es una molécula que regula negativamente la actividad de las células T una vez activadas. El linfocito T precisa una doble señal para ser activado por la CPA. La primera se produce al presentar el complejo mayor de histocompatibilidad de Clase II (MHC II) el antígeno tumoral al receptor del linfocito T (TCR); la segunda con la interrelación entre B7 (en la CPA) y CD28 (en el linfocito T); una vez activado el linfocito T, se expresa en éste CTLA-4 siendo su ligando también, en la CPA, B7; la interacción entre CTLA-4 y B7 la activación del linfocito T como medio de regulación de la actividad inmune. El bloqueo de CTLA-4 impide esta interacción por lo que el linfocito T persiste activado y por tanto con actividad antitumoral. El único agente antiCTLA-4 disponible actualmente en España para el tratamiento del melanoma es ipilimumab, que ha demostrado en ensayos fases III su eficacia frente a un tratamiento habitual (dacarbacina).

Bloqueo de PD1. PD1 (Programmed Death-1) es una molécula que regula negativamente la respuesta adaptativa, modulando la activación de las células T, probablemente inhibiendo la progresión del ciclo celular. Las células de melanoma pueden expresar el ligando de PD1 (PD-L1/B7-H1), y su sinapsis con PD-1 expresado en los linfocitos T activados, induce la apoptosis de células T específicas contra los antígenos tumorales. Actualmente se disponen en España de dos agentes que bloquean la interacción PD1/PD-L1: nivolumab y pembrolizumab. Los ensayos con estos fármacos e incluso la combinación de ipilimumab y nivolumab han mostrado su superioridad frente a ipilimumab.

Otras estrategias en inmunoterapia con bloqueo de puntos de control inmune están aún en fase de estudio y no tienen actualmente una aplicación práctica clínica, pero dada la complejidad del sistema inmune, el desarrollo de nuevos fármacos que modulen la interrelación entre la célula tumoral y éste es un área de creciente desarrollo. En la figura 2 se muestran algunas de las moléculas que intervienen en la comunicación entre los linfocitos T, las células NK o las CPA y las células tumorales y cuya modificación puede suponer la generación de nuevos fármacos.

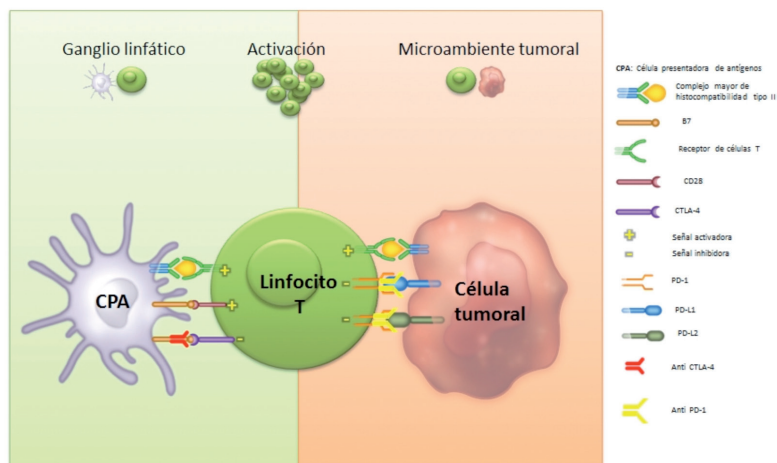


Figura 1: Esquema que muestra la interacción entre el sistema inmune y la célula tumoral y los puntos de control que actualmente pueden ser bloqueados modificando la respuesta inmune.

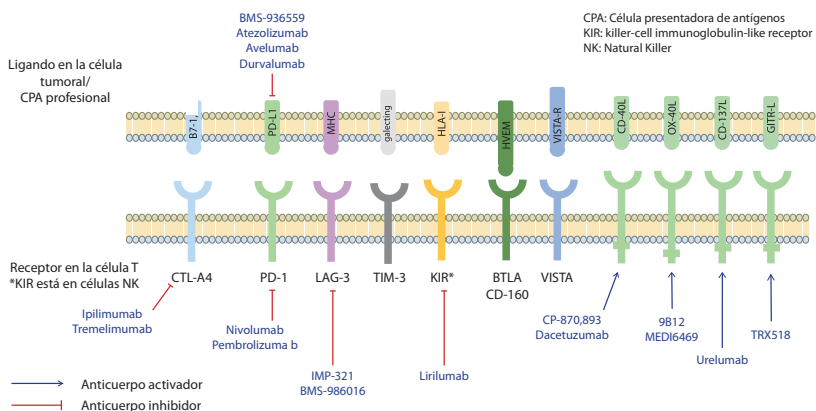


Figura 2: Esquema que muestra diversos puntos de control del sistema inmune y las diversas sustancias que, activadoras o inhibidoras, pueden modificar la respuesta inmune del organismo hacia las células tumorales. Con la autorización de Ann Transl Med.

Es de destacar, a caballo entre la inmunoterapia y la terapia inmune pasiva, la reciente aprobación de Talimogén laherparepvec (TVEC), una inmunoterapia oncolítica derivada del virus del herpes simple 1 modificado para replicarse dentro de los tumores y producir GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor). Si bien su mecanismo de acción no es del todo conocido, se cree que causa la muerte de las células tumorales, promueve la liberación de antígenos derivados del tumor, favoreciendo la activación de linfocitos T y una respuesta inmunitaria antitumoral sistémica. Tras demostrar su eficacia en humanos como agente único se encuentra actualmente en ensayo junto a la combinación con pembrolizumab.

Bases de la biología molecular en el tratamiento del melanoma.

Con el conocimiento de las bases moleculares del cáncer se han desarrollado, en los últimos años, diversas sustancias que bloquean las recientemente descubiertas moléculas mutadas de transducción de señales que indican a la célula tumoral su replicación y supervivencia.

En el año 2002, se descubrió una mutación genética consistente en la sustitución del aminoácido valina en la posición 600, lo que da lugar a la activación intrínseca de la proteína BRAF, promoviendo la proliferación celular. La mutación V600E, incrementa la actividad kinasa de BRAF entre 130 y 700 veces. La sustancia inicial que bloqueaba esta vía de señalización se denominó «vemurafenib» que proviene de “V600E mutated BRAF enzyme inhibition”. Rápidamente se desarrollaron ensayos que mostraron la actividad clínica de éste y otro inhibidor de BRAF (dabrafenib), evidenciando en los ensayos fases III lo que se presumía desde el inicio: el melanoma metastásico había dejado de ser una enfermedad sin apenas opciones de tratamiento. También rápidamente apareció el desarrollo de resistencias a la inhibición de BRAF con la consiguiente progresión de la enfermedad. Uno de los principales mecanismos de resistencia, al ser bloqueado BRAF, es la activación en la cascada de señalización de la vía inmediatamente por debajo de BRAF: MEK. El desarrollo de fármacos con capacidad de inhibir la actividad de MEK (trametinib y cobimetinib) han permitido el uso combinado de fármacos inhibidores de BRAF y de MEK con un efecto doblemen-

te deseado: aumentar el índice de respuestas y prolongar su duración al mismo tiempo que se observa una disminución de la toxicidad.

Dentro de los crecientes conocimientos de las vías patogénicas del cáncer, además de la inhibición de BRAF y MEK, la única que en la actualidad tiene una aplicación práctica es la de c-kit.

Se han descrito mutaciones activadores o amplificación de c-kit en ciertos melanomas. Muchas de las mutaciones encontradas en los pacientes con melanoma son mutaciones oncogénicas conocidas y observadas en otros tumores y que responden a inhibidores de tirosin-kinasa, principalmente imatinib. Los ensayos clínicos han comunicado respuestas a este fármaco, habiéndose testado otros como sunitinib, nilotinib y dasatanib. Actualmente se asume la opción de uso de imatinib en aquellos melanomas en los que se evidencie la presencia de mutaciones de c-kit.

Actualmente se trabaja sobre reguladores de prácticamente todas las vías de señalización (PTEN, AKT, NRAS, GNAQ, etc) y es posible que en un futuro dispongamos de fármacos cada vez más específicos en su mecanismo de acción contra alteraciones propias de cada tipo de melanoma.

Tanto el conocimiento del sistema inmunitario como de las bases moleculares del cáncer han permitido el desarrollo, en los últimos años, de diversas sustancias que interfieren en la interrelación entre las células tumorales y el sistema inmune o en la transducción de señales de proliferación y supervivencia celular.

Estos fármacos han dado lugar a un radical cambio de escenario en el tratamiento del melanoma, modificando su historia natural, pasando de ser una patología sin apenas opciones en situación metastásica a disponer, actualmente, de un abanico de opciones insospechadas hace poco tiempo, con gran impacto en el pronóstico de los pacientes.

El melanoma ha sido la prueba de concepto a partir del cual se han desarrollado estos conocimientos y las estrategias terapéuticas relacionadas, aplicándose a otros tipos de tumores.

Bibliografía

Davies H, Graham R, Bignell GR, Cox C *et al.* Mutations of the BRAF gene in human cancer *Nature* 2002; 417: 949-954.

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

Barrio MM. Melanoma e inmunidad. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2009; 43: 351-5.

Jorritsma A, Schumacher TN, Haanen JB. Immunotherapeutic strategies: the melanoma example. *Immunotherapy* 2009;1: 679-90.

Burke S, Lakshmikanth T, Colucci F *et al.* New views on natural killer cell-based immunotherapy for melanoma treatment. *Trends in immunology* 2010; 31: 339-45.

Neagu M, Constantin C and 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.

Flaherty KT, Hodi FS and Bastian BC. Mutation-driven drug development in melanoma. *Curr Opin Oncol.* 2010; 22: 178–183.

Márquez-Rodas I, Cerezuela P, Soria A *et al.* Immune checkpoint inhibitors: therapeutic advances in melanoma. *Ann Transl Med* 2015; 3: 267-283.

Tarazona R, Druan E, Solana R. Natural Killer cell recognition of melanoma: New clues for a more effective immunotherapy. *Frontiers in Immunology* 2016; 6: 649-658.

CAPÍTULO 10

TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL MELANOMA

Silverio Ros Martínez, Mariano Porras Martínez

Introducción

Pese a un correcto tratamiento quirúrgico, el melanoma cutáneo recidiva hasta en un tercio de los pacientes. El tratamiento adyuvante tiene la intención de disminuir la posibilidad de recurrencia de la enfermedad y la de aumentar la supervivencia, con los mínimos efectos secundarios posibles. 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. La tasa de recaídas a los 5 años en los casos con afectación ganglionar es alta, variando en función del número de ganglios invadidos desde el 33 % (un solo ganglio afecto) hasta un 56 % (más de un ganglio o afectación extra-capsular). Actualmente se acepta que los pacientes que más se benefician 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. Las decisiones terapéuticas, se deberían tomar siempre dentro un equipo multidisciplinar.

Tratamiento médico adyuvante.

Se consideran factores de alto riesgo de recaída:

- Breslow > 4 mm.
- Ulceración.
- Alto índice mitótico (> 1 mitosis / mm²).
- Afectación ganglionar (número y extensión de la afectación ganglionar).

De forma que se pueden establecer los siguientes grupos pronósticos:

Grupo de bajo riesgo: estadios I y IIA (T1 y T2 con ulceración y T1-T3 no ulcerados): en estos casos no hay evidencia de eficacia del tratamiento adyuvante con interferón.

Grupos de alto riesgo: estadio II B-C (T3 ulcerados y T4 ulcerados o no) y estadios III (afectación ganglionar).

En el año 1996 fue aprobado el tratamiento adyuvante con interferón (IFN) alfa 2b a altas dosis (pauta de Kirkwood: fase de inducción de 4 semanas

con 20 millones unidades –MU– por m² administradas por vía intravenosa al día durante 5 días a la semana, seguido de 10 MU/m² vía subcutánea, 3 veces por semana durante 11 meses) en los pacientes con alto riesgo de recaída, tras publicarse los resultados del ensayo ECOG 1684, que incluía preferentemente pacientes con estadio III (presentando la mayor parte de los enfermos ganglios clínicamente palpables). En esta primera publicación de resultados, con 6.9 años de seguimiento, se apreciaba una mejoría significativa en la supervivencia libre de recaída (SLR) y en la supervivencia global (SG); en actualizaciones del estudio, con un seguimiento de 12.6 años, sólo se mantiene un beneficio significativo en SLR, no en SG (p= 0.09).

Diversas alternativas de administración de IFN alfa 2-b han sido consideradas, sin evidenciarse unos mejores resultados. Varios meta-análisis han analizado el beneficio sobre la SG del tratamiento con IFN: mientras que uno confirmó la mejoría de la SLR, aunque sin beneficio en la SG, otros dos han demostrado un beneficio significativo de la SG. A pesar de estos estudios, desconocemos el esquema de tratamiento óptimo con interferón alfa 2-b ni el subgrupo de pacientes que más se pueden beneficiar de éste. En 2016 se publican los resultados de un ensayo, con una mediana de seguimiento de 5.9 años que muestra una ausencia de beneficio de IFN a altas dosis en SLP y SG en aquellos pacientes que presentan afectación solo del ganglio centinela, mostrando únicamente una mejoría en la SLR en aquellos pacientes con lesiones ulceradas o con un Breslow > 4 mm.

El tratamiento con IFN a altas dosis tiene una elevada toxicidad. Esta toxicidad alcanzó un nivel grado 3-4 en un tercio de los pacientes, si bien cedía con rapidez con la reducción o con la suspensión del tratamiento. Se ha precisado reducción de dosis en el 33-58% de los pacientes durante la fase de inducción y del 38-59% en la fase de mantenimiento en los diferentes ensayos que han utilizado IFN a altas dosis. Recientemente ha sido publicada la experiencia del tratamiento adyuvante con IFN del Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma.

La recomendación actual es que a los pacientes de alto riesgo se les debe ofrecer la opción de tratamiento con IFN a altas dosis si bien, teniendo en

cuenta el limitado impacto beneficio sobre la SG y la toxicidad asociada al tratamiento, es necesario consensuar con los pacientes la forma de proceder.

Actualmente se encuentran en curso diversos ensayos en adyuvancia con inhibidores de puntos de control inmunológico, en monoterapia o en combinación (Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab...), o con fármacos inhibidores de BRAF y de MEK en el subgrupo de melanomas de alto riesgo con mutación activadora de estas dianas, por lo que se espera que en los próximos años cambie el actual escenario del tratamiento adyuvante del melanoma.

Radioterapia adyuvante.

Aún en ausencia de ensayos concluyentes, existen datos acerca de la relevancia y utilidad de la radioterapia (RT) adyuvante en situaciones concretas, que sugieren su consideración:

- 1) En melanomas cutáneos primarios infiltrantes con resección insuficiente por su localización o con márgenes afectados por las limitaciones anatómicas asociadas.
- 2) Léntigos malignos: ante la imposibilidad de extirpación quirúrgica.
- 3) Melanoma de mucosas (MM): con tasas de control loco-regional del 50% en cabeza y cuello como tratamiento primario. Como tratamiento adyuvante tiene un gran valor, consiguiendo reducir el riesgo de recidiva local y regional en un 45%, aunque sin disminuir el riesgo de metástasis a distancia.
- 4) Melanomas desmoplásicos, con extenso componente neutrotrópico, y en satelitosis, aunque pendientes de confirmar en estudio aleatorizado (Grupo de Oncología Radioterápica Trans-Tasmania).

- 5) Pacientes con afectación locorregional (estadio III) en la que el vaciamiento ganglionar muestra extensión extracapsular, 3 o más ganglios afectados (en cuello se puede considerar si son 2 ó más) y un tamaño ganglionar de 3 cm o mayor (en cuello se pueden considerar 2 cm). Habitualmente con un solo criterio es suficiente, salvo para la región inguinal en la que se requieren dos. En el único ensayo fase III para valorar RT adyuvante se ha observado un beneficio significativo en el control local de la enfermedad (21% vs. 36%), sin impacto en la SG.
- 6) Melanomas de cabeza y cuello que no sufren vaciamiento cervical por distintos motivos: la RT regional del cuello con ganglios clínicamente negativos, después de la cirugía amplia local del melanoma cutáneo con Breslow superior a 1,5 mm de espesor o nivel de Clark IV, consigue hasta un 86% de control loco-regional a 10 años.
- 7) Tras la cirugía de la enfermedad recurrente principalmente si existen dudas sobre la extensión de la cirugía o la posibilidad de rescate quirúrgico posterior.
- 8) En recaídas ganglionares exclusivas tras cirugía.
- 9) En pacientes con criterios de inoperabilidad.

A los pacientes de alto riesgo se les debe ofrecer la opción de tratamiento con IFN a altas dosis si bien es necesario consensuar con los pacientes la indicación final.

Es previsible que el escenario de la adyuvancia en melanoma cambie en unos años a raíz de estudios actualmente en curso con nuevos fármacos (inhibidores de puntos de control inmunológico, inhibidores de BRAF y de MEK).

La radioterapia es planteable en un intento de obtener un mayor control local en determinadas circunstancias.

Bibliografía

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

Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK *et al.* High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2444-58.

Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, *et al.* A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1670-1682.

Eggermont A, Suciú 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: 117-126.

Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR *et al.* Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 493–501.

Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, *et al.* Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1049-1058.

Petrella T, Verma S, Spithoff K *et al.* Melanoma Disease Site G. Adjuvant interferon therapy for patients at high risk for recurrent melanoma: an updated systematic review and practice guideline. *Clin Oncol R Coll Radiol.* 2012; 24: 413–423.

Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, *et al.* Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 6: CD008955

McMasters KM, Egger ME, Edwards MJ *et al.* Final Results of the Sunbelt Melanoma Trial: A Multi-Institutional Prospective Randomized Phase III Study Evaluating the Role of Adjuvant High-Dose Interferon Alfa-2b and Completion Lymph Node Dissection for Patients Staged by Sentinel Lymph Node Biopsy. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1079-1086.

Espinosa E, Soriano V, Malvehy J *et al.* Treatment patterns of adjuvant interferon- α 2b for high-risk melanoma: a retrospective study of the Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma – Prima study. *Melanoma research.* 2016. Avance on-line. PMID: 26958991.

CAPITULO 11

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DISEMINADA

José Antonio Macías Cerrolaza , Pedro Pablo Escolar Pérez

TRATAMIENTO SISTÉMICO

Quimioterapia

Durante décadas el único tratamiento sistémico disponible para el tratamiento del melanoma metastásico (MM) ha sido la quimioterapia, sin lograr un incremento significativo de la supervivencia frente al mejor tratamiento de soporte, administrándose con un fin meramente paliativo.

La quimioterapia obtiene respuesta objetiva en torno al 20% y medianas de supervivencia de entre 6 y 9 meses. Se han usado dacarbacina (DTIC) con distintos esquemas de dosificación intravenosa, su análogo de formulación oral (temozolamida, sin autorización para esta indicación en Europa) y nitrosoureas como la fotemustina, la cual se ha comparado frente a DTIC obteniendo mejor tasa de respuestas objetivas (15.2% vs 6.8%, $p = 0.043$), sin mejoría significativa en el tiempo hasta la progresión ni en la supervivencia global. Todos ellos han sido ampliamente utilizados a pesar de su limitada eficacia, siendo hasta hace pocos años el único arma terapéutica en estas situaciones.

Algunos esquemas de combinación de poliquimioterapia o inmun-quimioterapia han obtenido mayores tasas de respuesta a costa de una elevada toxicidad, sin conseguir demostrar de forma clara en ensayos randomizados un beneficio en supervivencia.

Inmunoterapia

Los primeros intentos de inmunoterapia se plantearon con interferon alfa (tratamiento habitual en la adyuvancia, pero con escasas respuestas y empleo en la enfermedad metastásica) e Interleukina-2, con elevada toxicidad y baja tasa de respuesta, pero con un pequeño porcentaje de respuestas completas de muy larga duración.

Sin duda un hito en el tratamiento del melanoma se ha producido en la década actual, con la llegada de los inhibidores de los puntos de control del sistema inmune: anti-CTLA4 (ipilimumab) y anti-PD1/PD-L1 (nivolumab y pembrolizumab).

Dos estudios fase III comparando el anti-CTLA4 ipilimumab con gp100 (en segunda línea) e ipilimumab con/sin dacarbacina (en primera línea), conseguían por primera vez tasas de supervivencia global (SG) mayores de 10 meses, tasa de supervivencia al año del 47% y del 20% a los 3 años. También nueva fue la toxicidad, con eventos inmunorelacionados a nivel cutáneo, digestivo, endocrino y hepático principalmente, que fueron moderados-severos en el 50% de los pacientes tratados con ipilimumab.

El desarrollo posterior de nuevos agentes bloqueadores de la sinapsis entre la célula tumoral y del linfocito T como el nivolumab y pembrolizumab (anti-PD1) consiguen mejorar los resultados en supervivencia conseguidos con el anti-CTLA4 con menor toxicidad.

Pembrolizumab ha demostrado de forma significativa mayor supervivencia libre de progresión (SLP) y mejor SG que ipilimumab en un estudio fase III con dos esquemas de administración diferentes, cada 2 y 3 semanas. La tasa de supervivencia al año fue de 74% vs 58% (HR 0.63) para pembrolizumab frente a ipilimumab.

La combinación de anti-CTLA4 y un anti-PD1 (no accesible actualmente en España) se ha ensayado en un estudio de tres ramas en primera línea con nivolumab frente a ipilimumab y a la combinación de ambos fármacos. La rama de combinación obtiene un claro beneficio en SLP (11.5 vs 6.9 meses) en la rama de nivolumab en monoterapia (HR 0.74) a costa de una toxicidad y a unos costes difícilmente asumibles. En aquellos pacientes que recibieron nivolumab (solo o en combinación) y sobreexpresaban PDL1 la SLP llegó a alcanzar los 14 meses. Nivolumab también fue superior a ipilimumab. Actualmente hay en marcha estudios de factores predictivos de respuesta a estos fármacos.

Tratamientos dirigidos

El segundo hito importante como avance terapéutico en los últimos años en melanoma ha sido el desarrollo de fármacos dirigidos frente a determinadas dianas moleculares como las de la vía de señalización BRAF-MEK. En la actualidad, el tratamiento de la enfermedad diseminada debe

ir precedido de la determinación del estado de mutación de BRAF en el tejido tumoral, que aparece en el 50-60% de los melanomas metastásicos.

Existen dos inhibidores de la proteína BRAF aprobados: vemurafenib y dabrafenib, y dos inhibidores de MEK: trametinib y cobimetinib.

Los primeros ensayos fase III compararon vemurafenib frente a DTIC en primera línea de melanoma avanzado BRAF mutado (tasa de respuestas objetivas de 48% vs 5%, reducción del riesgo de progresión del 74% [HR 0.26 IC95%(0.2-0.33)] y SLP de 6.8 meses con vemurafenib frente a 1.6 meses con DTIC. Datos con mayor seguimiento alcanzaban una SG de 13.6 con vemurafenib frente a 10.3 meses en la rama de dacarbacina). Se comparó, en circunstancias parecidas, dabrafenib con dacarbacina; la SLP fue de 5.1 meses para dabrafenib y 2.7 meses para dacarbacina, con una reducción del riesgo de progresión del 70% [HR 0.30 IC95% (0.18–0.51; $p < 0.0001$)].

Estas mejoras en SLP y SG se conseguían a costa de una toxicidad, principalmente cutánea (rash, fototoxicidad, aparición de carcinomas escamosos de piel y mucosas y queratoacantomas).

Posteriormente se desarrollaron los estudios de combinación de un inhibidor de BRAF más un inhibidor de MEK, comparándolos con el inhibidor BRAF en monoterapia. La base racional de esta combinación es la comprobación de que uno de los mecanismos de resistencia a los inhibidores de BRAF en pacientes con mutaciones V600 se relaciona con la reactivación de la vía desde MEK.

Los ensayos fase III compararon dabrafenib y trametinib frente a dabrafenib en monoterapia. Con datos de seguimiento mayor que los inicialmente publicados, las diferencias en SLP fueron superiores para la rama de combinación (11 meses vs 8.8 meses, HR 0.67 (95% CI: 0.53-0.84) $p < 0.001$), siendo la SG a los 2 años de 51% (tratamiento combinado) frente al 42% en monoterapia. La combinación de vemurafenib y cobimetinib también demostró superioridad con respecto a la monoterapia, con una SLP superior al año.

Además se observó que al añadir el inhibidor de MEK al inhibidor de BRAF disminuía la toxicidad, principalmente la cutánea.

Otros tratamientos

Es de destacar la reciente incorporación a las opciones del tratamiento del melanoma el uso de talimogén laherparepvec (T-VEC) un virus herpes simple atenuado indicado en pacientes en estadio III irresecable o IVM1a. El estudio que da pie a su aprobación consigue un 40.5% de respuestas con una mejora en la mediana de supervivencia.

Otros tratamientos en situaciones muy específicas de afectación exclusiva de una extremidad son la electroquimioterapia y la perfusión de miembro aislado.

RADIOTERAPIA

La finalidad de la radioterapia del melanoma en enfermedad diseminada es paliativa, logrando alivio de síntomas o control local de la enfermedad y, por tanto, su objetivo es mejorar la calidad de vida de los pacientes, quedando el posible aumento de la supervivencia en un segundo plano.

La principal función de la radioterapia paliativa es antiálgica, pero también puede ser descompresiva, hemostática, estética y de control local de enfermedad. Incluso ha sido descrito el “efecto abscopal” o de regresión de las metástasis distantes al volumen irradiado.

La eficacia de la paliación dependerá del tamaño de la metástasis y de la localización. La dosis total debería ser superior a los 60 Gy (dosis biológica equivalente, BED), debido a que las metástasis son más radioresistentes que el tumor primitivo.

Cualquier localización metastásica del melanoma es susceptible de radioterapia paliativa, especialmente:

- a) Cutánea: Cuando el tamaño de las lesiones cutáneas es pequeño (menor de 1 cm) se alcanza más del 85% de respuestas completas; en lesiones grandes (mayor de 5 cm), la tasa de respuestas completas es menor del 30%. La radiación empleada en las lesiones cutáneas suele realizarse con:

- 1) electrones cuando la profundidad de afectación es < 3 cm en superficies planas
- 2) fotones de megavoltaje en superficies irregulares con mayor profundidad
- 3) braquiterapia de contacto en lesiones superficiales (< 5 mm de infiltración) en superficies curvas como el cuero cabelludo.

Las metástasis en tránsito también pueden ser tratadas con radioterapia, incluso las que afectan a una extremidad completa en casos individualizados cuando la perfusión del miembro aislado no es posible o no está disponible.

b) Ósea: La fracción única de 8 Gy o radioterapia fraccionada en las metástasis óseas produce una respuesta parcial o completa del dolor al mes de completar la radioterapia en más de un 65% de los casos

c) Cerebrales:

- 1) Radioterapia holocraneal: Se realiza en los casos de más de 3 metástasis, alguna > 3 cm o cuando su localización impide la exéresis quirúrgica o la radiocirugía. La RT holocraneal produce una mejora del estado funcional, al menos temporalmente, en el 60-70% de los pacientes y un escaso aumento de supervivencia (1-2 meses si se compara con el mejor tratamiento de soporte paliativo). El clásico esquema de radioterapia holocraneal es de 10 fracciones de 3 Gy. Una modalidad que aumenta la dosis en las metástasis cerebrales es la radioterapia holocraneal con boost integrado simultáneo.
- 2) Radiocirugía: indicada en pacientes con menos de 4 metástasis cerebrales, menores de 3 cm de diámetro, buen estado funcional y si el resto de la enfermedad sistémica está controlada o es susceptible de tratamiento sistémico. Existen múltiples técnicas de radiocirugía, siendo la de VMAT la más eficiente. La radiocirugía consigue un control local en más del 90% de los pacientes, con algún largo superviviente esporádico. El uso de neurocirugía

y radioterapia holocraneal obtiene el mismo control local y SG (mediana 9 meses) que la radioterapia holocraneal con boost con radiocirugía. La neurocirugía se reservaría en situaciones de metástasis cerebral única e histología desconocida.

- d) Ganglionar: En los casos de adenopatías localizadas en una sola región ganglionar (paciente oligometastásico) donde no es posible realizar una linfadenectomía, podría indicarse una radioterapia con intención de estabilizar la enfermedad en dicha localización.
- e) Pulmonar: La radioterapia estereotáctica corporal (SBRT), mediante simulación del control respiratorio (RT4D), estaría indicada en los pacientes oligometastásicos, con menos de 4 lesiones pulmonares < 4 cm. La SBRT consigue los mismos resultados (control local y supervivencia) que la metastasectomía.

La radioterapia puede interaccionar con inhibidores BRAF o anti-CTLA-4, aumentando los efectos de la radiación tanto en lo referente a respuestas como en toxicidad local.

Los avances en el conocimiento de la inmunología y de la biología molecular han permitido desarrollar nuevos fármacos, relegándose el uso de la quimioterapia clásica a situaciones muy concretas.

Destaca el tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada con combinaciones de iBRAF e iMEK (vemurafenib, dabrafenib, trametinib, cobimetinib), con inmunoterapia (pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab) o con virus oncolíticos (T-VEC).

La radioterapia puede ayudar en el control de la enfermedad en ciertas situaciones.

Bibliografía

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: 1118-25.

Horvat AG, Kovač V, Strojan P. Radiotherapy in palliative treatment of painful bone metastases. *Radiol Oncol* 2009; 43: 213-24.

Robert C, Thomas L, Bondarenko I *et al.* Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517-26.

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.

Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV *et al.* Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 358-65.

Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H *et al.* Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1877-1888.

Larkin J, Ascierto PA, Dréno B *et al.* Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1867-1876.

Barker CA. Combinations of radiation therapy and immunotherapy for melanoma: a review of clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88: 986-997.

Robert C, Schachter J, Long GV *et al.* Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma, KEYNOTE-006 investigators. *N Engl J Med* 2015; 372: 2521-2532.

Serna A, Escolar PP, Puchades V *et al.* Single fraction volumetric modulated arc radiosurgery of brain metastases. *Clin Transl Oncol* 2015; 17: 596-603.

CAPÍTULO 12

MELANOMAS EXTRACUTÁNEOS

Pablo Cerezuela Fuentes, Juana Campillo Fuentes

Introducción

Un pequeño porcentaje de melanomas pueden originarse en tejidos no cutáneos donde suelen estar presentes los melanocitos derivados de las células de la cresta neural al migrar a epitelios ectodérmicos del tracto respiratorio y digestivo (mucosa nasofaríngea, laríngea, árbol traqueobronquial y tracto digestivo) y, en un porcentaje significativamente menor, a los tejidos derivados del neuroectodermo (piel, retina, tracto uveal...).

El melanoma extracutáneo no supone más del 5% de todos los melanomas; su incidencia anual es muy baja, siendo los oculares los más frecuentes y los de mejor pronóstico. El desarrollo de un melanoma en estas localizaciones no parece asociarse con daño solar, historia familiar o lesiones névicas precursoras.

Esta forma de melanoma suele tener un comportamiento agresivo y ser refractario a los tratamientos convencionales, siendo el diagnóstico generalmente tardío y en estadios avanzados, lo que explica que las tasas de supervivencia sean bajas, con grandes diferencias entre los distintos subtipos.

El manejo clínico de los melanomas extracutáneos es particularmente complejo; por un lado son tumores infrecuentes, de localizaciones dispares, diferentes vías de diseminación, dificultad para el diagnóstico precoz y sin indicadores histopatológicos pronósticos o predictivos como son el índice de Breslow o la ulceración como en el melanoma cutáneo.

Los melanomas extracutáneos son molecularmente distintos (por ejemplo, los de mucosas, presentan más aberraciones cromosómicas, con más alteraciones en *CDKN2A* y *CDK4*) lo que podría explicar el peculiar comportamiento biológico y potencial metastático.

A diferencia de los melanomas cutáneos, cuya diseminación inicial es por vía linfática, los melanomas extracutáneos tienen una mayor tendencia a la diseminación inicial por vía hematógena. En el caso del melanoma ocular ésta es la única vía de metástasis a distancia al carecer el globo ocular de vasos linfáticos.

Melanoma ocular

El término melanoma ocular engloba los melanomas originados en tejido corioideo o uveal, en iris, en conjuntiva y en la órbita.

El melanoma corioideo es la neoplasia ocular más frecuente (incidencia estimada: 4 - 7 casos por millón). Es más frecuente en pacientes de raza blanca y en varones que en mujeres. Entre el 30 y el 80 % de los melanomas no cutáneos, son melanomas oculares.

Las opciones de curación en estadios localizados son elevadas haciendo uso de la cirugía, radioterapia, termoterapia o la fotocoagulación. Las tasas de supervivencia a los 10 años del diagnóstico de melanoma ocular oscilan entre un 81,2% para los melanomas de pequeño tamaño y el 34,8% para los de tamaño grande. La edad del paciente se ha identificado también como un factor de mal pronóstico, sin embargo el diagnóstico suele ser en estadios avanzados, presentado un pronóstico malo en situación metastásica, con medianas de supervivencia que oscilan entre 6 y 9 meses. Las metástasis son más frecuentes en el hígado y pulmón, principalmente.

El melanoma de conjuntiva surge habitualmente sobre áreas de melanosis adquirida y, menos frecuentemente, se originan de novo o sobre nevus pre-existentes. Suelen presentarse como lesiones pigmentarias nodulares y sobreelevadas, siendo el tratamiento de elección la escisión local con la mínima manipulación para evitar la diseminación intraoperatoria en las lesiones de pequeño tamaño, obligando en lesiones avanzadas a la exenteración del globo ocular.

El melanoma de iris es el tumor primario maligno más frecuente en esta localización, presentando en algunas series una menor agresividad clínica y un porcentaje de supervivencia a largo plazo considerablemente superior.

El melanoma de órbita es muy infrecuente y se manifiesta habitualmente como protrusión indolora y progresiva de un globo ocular, secundaria a una voluminosa lesión pigmentaria. El tratamiento habitual es resección amplia o enucleación, seguida de radioterapia.

Melanoma de mucosas

El melanoma de mucosas supone el 1.3% de todos los melanomas, siendo la localización más frecuente (55.4% de casos) en cabeza y cuello. Es más frecuente en mujeres (65%) por la mayor presencia de lesiones en la zona genital femenina. En las localizaciones de cabeza y cuello, hay un ligero predominio masculino (principalmente en la cavidad bucal y en las localizaciones nasosinusales). La edad media al diagnóstico es superior a la del melanoma cutáneo, por encima de los 70 años.

El crecimiento del melanoma de mucosas se asemeja al del melanoma nodular cutáneo, lo que, junto al rico árbol vascular y linfático presente en la submucosa, podría explicar el mal pronóstico de estas lesiones, observándose que un grosor del tumor primario inferior a 2 mm se asocia a un aumento significativo en la supervivencia. Sin embargo, el pronóstico global de los melanomas de mucosas es considerablemente peor que el observado en lesiones cutáneas con similares características.

Los melanomas primarios de mucosa de cabeza y cuello son ligeramente más frecuentes en varones que en mujeres, siendo la localización más frecuente la cavidad nasal y la oral. Hasta un tercio de las lesiones están precedidas de melanosos de mucosa lo que se asume correspondería a la fase de crecimiento radial. Sus primeros síntomas suelen ser obstrucción nasal unilateral y/o sangrado.

Globalmente, la supervivencia estimada de los melanomas de las mucosas de la cabeza y el cuello a los 5 años es inferior a 25%.

Los melanomas de la mucosa genital femenina constituyen el 18% de todos los melanomas de la mucosa y el 3% de los melanomas diagnosticados en la mujer. Afecta generalmente a mujeres posmenopáusicas entre 60 y 70 años de edad. La localización más frecuente es en vulva, siendo los síntomas más frecuentes al diagnóstico el sangrado genital, la induración, la presencia de pólipos, dolor y prurito. La mayoría de las pacientes (70%) se diagnostican con enfermedad localizada.

El pronóstico global es malo con un 15% vs 54% de supervivencia a los 5 años en función de que exista o no afectación linfática.



Figura 1: melanoma de mucosa vaginal (cortesía del Dr. Ortiz Reina)

Los melanomas de mucosa anorectal se localizan en el epitelio de transición anorectal y constituyen el 24% de todos los melanomas de mucosa. Hasta un tercio de las lesiones son amelanóticas. Se manifiestan clínicamente con dolor, rectorragia o la presencia de un pólipo ulcerado.

Aunque la mayoría (80%) de los pacientes tienen enfermedad localizada al diagnóstico la supervivencia global a los 5 años es tan solo del 6%, y la mediana de supervivencia es de 25 meses.

Tratamiento

La baja incidencia de estas lesiones no ha permitido realizar estudios prospectivos de tratamiento en situación adyuvante, por lo que se desconoce el posible beneficio de éstos. El tratamiento habitual en situación metastá-

sica, con intención paliativa, presenta unos resultados inferiores a la obtenidos en los melanomas cutáneos metastásicos.

En ausencia de metástasis a distancia, el tratamiento convencional de los melanomas extracutáneos continúa siendo la cirugía.

En localizaciones oculares se pueden alcanzar altas tasas de control local con otros tratamientos como radioterapia externa o braquiterapia. En las lesiones localizadas en el iris, donde el tratamiento de elección es la resección quirúrgica, algunos autores han descrito respuestas usando bevacizumab tópico en combinación con radioterapia.

En los melanomas de la mucosa cabeza y cuello la resección quirúrgica no siempre consigue márgenes libres de lesión, siendo elevado el riesgo de recidiva local por lo que se recomienda la administración de radioterapia postoperatoria sobre el lecho tumoral y áreas ganglionares de drenaje.

En los melanomas anorrectales y de la mucosa del tracto genital femenino la cirugía radical no parece mejorar los resultados sobre la cirugía conservadora con estudio de ganglio centinela.

En el tratamiento actual de las metástasis hepáticas por melanomas coroides se debe plantear el uso de la quimioembolización hepática, seguida en ocasiones de cirugía, obteniéndose (series aisladas) unas tasas de respuestas del 35-60% frente a 10% con quimioterapia convencional.

La actividad de la inmunoterapia en estos pacientes, apenas ha sido investigada. Aunque ipilimumab ha sido utilizado en pacientes con melanoma uveal, no es posible dar una recomendación con un mínimo nivel de evidencia en esta población.

Los recientes avances en diagnóstico molecular y la identificación de nuevas terapias dirigidas han abierto un horizonte prometedor, siendo especialmente relevante en estas localizaciones la determinación de la mutación de cKIT, más frecuente en melanomas acrales o de mucosas, donde el uso de terapias dirigidas (imatinib) puede dar algún resultado esperanzador. En cualquier caso la recomendación general como primera opción en los pacientes con melanoma no cutáneo debe ser su inclusión en ensayos clínicos.

Los melanomas extracutáneos, con un comportamiento biológico similar al de los melanomas cutáneos nodulares ulcerados, son tumores infrecuentes y agresivos, localizados en áreas anatómicas en las que la radiación ultravioleta no juega un importante papel carcinogénico.

Aproximadamente un tercio de los pacientes tienen metástasis ganglionares al diagnóstico y las tasas de recidiva local y metástasis a distancia son altas, a pesar de cirugías radicales, incluso en lesiones clínicamente localizadas. La supervivencia global a los 5 años de los pacientes con melanoma de mucosa es inferior al 25%.

Aunque es planteable el uso de radioterapia postoperatoria, no disponemos de ningún tratamiento adyuvante que haya demostrado un impacto significativo en la supervivencia o en el control local y, dada su baja incidencia, no hay ensayos clínicos en curso que comparen la eficacia de los distintos abordajes terapéuticos. La quimioterapia en situación avanzada es, como en los melanomas cutáneos, decepcionante.

A pesar de los recientes avances en diagnóstico molecular y la identificación de dianas terapéuticas también en melanomas extracutáneos, así como de los avances en inmunoterapia, no disponemos de estudios fase III que proporcionen un nivel de evidencia adecuado para recomendar un tratamiento específico en los pacientes con melanoma extracutáneo, por lo que toma una especial relevancia la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos.

Bibliografía

Thoelke A, Willrodt S, Hauschild A *et al.* Primary extracutaneous malignant melanoma: a comprehensive review with emphasis on treatment. *Onkologie* 2004; 27: 492-499.

McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A *et al.* Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer* 2005; 103: 1000-1007.

Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 828-834.

Hussein MR. Extracutaneous malignant melanomas. *Cancer Invest* 2008; 26: 516-534.

Hodi FS, Friedlander P, Corless CL *et al.* Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2046-2051.

Wilkins DK, Nathan PD. Therapeutic opportunities in noncutaneous melanoma. *Ther Adv Med Oncol* 2009; 1: 29-36.

Laver NV, McLaughlin ME, Duker JS. Ocular Melanoma. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 1778-1784.

Herlyn M, Nathanson K. Taking the guesswork out of uveal Melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 2256-2257.

Romano E, Schwartz GK, Chapman PB *et al.* Treatment implications of the emerging molecular classification system for melanoma. *Lancet Oncol* 2011; 12: 913-922.

Patel M, Smyth E, Chapman PB *et al.* Therapeutic implications of the emerging molecular biology of uveal melanoma. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 2087-2100.

CAPÍTULO 13

MELANOMA EN EL EMBARAZO

Antonio Ramírez Andreo, Jorge Martínez Escribano

Epidemiología

El melanoma en el embarazo tiene una incidencia aproximada de 0,14-2,8 por 1000 embarazos, siendo uno de los tumores más frecuente durante el embarazo. El hecho de que la incidencia global del melanoma siga creciendo, hace esperar que también lo haga en mujeres embarazadas.

Nevus melanocíticos y embarazo

Históricamente se ha aceptado que durante el embarazo los nevos melanocíticos (NM) sufren cambios clínicos (color, tamaño, forma). Dos estudios prospectivos al respecto mostraban que, en gestantes 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 otro estudio con gestantes pero sin SND se concluía que existía poca tendencia al cambio de tamaño en este periodo.

Otros estudios prospectivos, en los que se usaba la dermatoscopia en el seguimiento de NM durante el embarazo, comunican datos contradictorios. Uno de dichos trabajos demostraba disminución global de la pigmentación, así como aumento de las estructuras vasculares, pero no un aumento significativo de los NM. Otro estudio comprueba que el 20,6% de los NM de las pacientes embarazadas, aumenta de tamaño. Dado que la mayoría de las lesiones que crecieron se localizaban en zonas susceptibles de expansión (abdomen), se atribuyó a este fenómeno el aumento de tamaño observado.

La evidencia actual, incluyendo las mujeres con SND, no recomienda asumir como normales los cambios clínicos/dermatoscópicos significativos en los NM de las gestantes. En estos casos estaría indicada la realización de una biopsia escisional con anestesia local, siendo de uso seguro la lidocaína.

Pronóstico

A partir de la segunda mitad del siglo XX, se publican estudios epidemiológicos que atribuían peor pronóstico a las mujeres diagnosticadas de

melanoma durante el embarazo. El principal sesgo de dichos trabajos es que no todos ellos incluían el índice de Breslow como variable pronóstica. La presencia de receptores estrogénicos y de progesterona, en células tumorales de melanoma y del sistema inmune, apoya la tesis del influjo hormonal en la progresión tumoral y por tanto peor pronóstico durante la gestación. Estos supuesto, hicieron extensible la sospecha sobre los anti-conceptivos orales y la terapia hormonal sustitutiva. Sin embargo, al menos cinco trabajos han comprobado que la esperanza de vida en pacientes de melanoma localizado, diagnosticado durante el embarazo, es igual que la de mujeres no gestantes.

También se comprobó en otro estudio que, el tratamiento con terapia hormonal sustitutiva o anticonceptivos orales, no tenía relación con un mayor índice de Breslow.

Un aspecto relevante es si el embarazo después del diagnóstico de melanoma influye en la probabilidad de recaída. Los datos epidemiológicos de los que se dispone niegan dicha posible relación. A pesar de ello, mientras que las guías de melanoma europeas y americanas no recomiendan formalmente ningún periodo de seguridad desde el melanoma localizado bien tratado y la búsqueda de concepción, las guías de Australia y Nueva Zelanda, recomiendan esperar hasta 5 años antes de quedar embarazada. Así, aunque no existen recomendaciones claras al respecto, pero sabiendo que es en los dos siguientes años cuando mayor riesgo de recidiva podemos encontrar, se puede aconsejar dicho periodo de espera en función del Breslow y otros factores pronósticos como la ulceración y el número de mitosis.

Estadificación

Es innegable el temor a inducir mutagénesis y/o teratogenia en el embrión/feto durante el proceso de estadificación de la gestante diagnosticada de melanoma. La radiografía de tórax es una prueba segura para el feto si se usan las correspondientes medidas de seguridad. La ecografía abdominal y pélvica es una prueba sencilla y que no entraña riesgo. En el caso de la resonancia magnética nuclear, debido al calentamiento de

los tejidos embrionarios, sería recomendable evitarla durante el primer trimestre (embriogénesis), y el contraste con gadolinio no se debe usar en estas circunstancias. La tomografía computerizada es la técnica de imagen que más radiación emite y, por tanto, debe desaconsejarse su uso.

La biopsia selectiva del ganglio centinela es una técnica que se ha demostrado segura tanto para la embarazada como para el feto. El Tecnecio⁹⁹ es seguro para el feto si la dosis de exposición es menor de 50 mGy, y la linfografía por debajo de 5 mGy. No se recomienda el uso de azul de metileno y otros contrastes colorantes. Si el melanoma es diagnosticado durante el primer trimestre, puede considerarse retrasar esta técnica hasta el segundo trimestre, por el potencial riesgo aumentado de pérdida fetal. Cuando el diagnóstico es en el final del tercer trimestre, tiene sentido que el procedimiento se realice después del parto.

Todavía no está claro el papel que tiene la linfadenectomía electiva en el melanoma diagnosticado durante el embarazo, después de una biopsia de ganglio centinela positiva: en caso de que el ganglio centinela sea positivo, las pruebas de imagen para la reestadificación (principalmente TC o PET-TC) se posponen para después del parto.

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

Tratamiento

El principal tratamiento consisten en la exéresis de la lesión y posterior ampliación según se indica en esta guía clínica, teniendo que ser esto último consensuado con la paciente y considerando que dicha ampliación debe realizarse lo antes posible desde la confirmación histológica del melanoma. Se usará lidocaína como anestésico local, y en caso de escisiones amplias se puede usar adrenalina a diluciones de 2,5-5 microgramos/ml.

En cuanto al tratamiento sistémico de gestantes estadio III y IV, no existen

evidencias en guías terapéuticas al respecto. El interferón puede producir aborto si bien no malformaciones fetales.

En el caso del vemurafenib, inhibidor de BRAF, sólo hay un caso descrito de una gestante con melanoma metastásico que realizó dicho tratamiento, durante el cual se intensificó el retraso del crecimiento que ya presentaba el feto. Después del parto el niño estaba totalmente sano y recuperó los parámetros de crecimiento correspondientes a su edad. El uso de vemurafenib solo o en combinación con cobimetinib está desaconsejado en pacientes embarazadas.

El dabrafenib, otro inhibidor de BRAF, es teratógeno y en ficha técnica recomienda la toma de anticonceptivos orales hasta un mes después de haber finalizado el tratamiento.

Con respecto al trametinib, inhibidor de MEK, en ficha técnica se contraindica su uso durante el embarazo, y recomienda anticoncepción hasta 4 meses después de haber terminado el tratamiento.

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal anti-CTLA4, cuyo uso no está descrito en embarazadas, pero en estudios en primates se ha visto que produce mayor tasa de abortos, de muerte fetal en el parto y partos prematuros. La muerte perinatal también estaba aumentada y hay dudas sobre si produce malformaciones urogenitales.

Con respecto a los anticuerpos monoclonales anti-PD1, pembrolizumab y nivolumab, no hay descripción de ningún melanoma de la embarazada en la que se haya realizado dicho tratamiento, si bien en ficha técnica advierte del riesgo de aborto, inducción precoz del parto y muerte tras el nacimiento y la necesidad de anticoncepción hasta 4 y 5 meses después de haber acabado el tratamiento.

El melanoma es uno de los tumores más frecuente durante el embarazo.

Se recomienda estudiar cualquier nevus que cambie durante el embarazo y asocie alguna otra característica sugestiva de melanoma.

Si bien no hay una recomendación clara acerca del embarazo tras el diagnóstico de melanoma, parece razonable evitar el embarazo entre 2-5 años del diagnóstico de melanoma de alto riesgo, dado que la mayoría de las recurrencias se diagnostican en este periodo.

En caso de ser necesario, el estudio de extensión debe realizarse con las adecuadas medidas de seguridad para no dañar al feto (incluyendo radiografía de tórax y biopsia selectiva del ganglio centinela), a excepción de la TC y la RMN, pruebas que están contraindicadas durante la gestación.

Bibliografía

Andtbacka RH, Donaldson MR, Bowles TL *et al.* Sentinel lymph node biopsy for melanoma in pregnant women. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 689-696.

Janik ME, Belkot K, Przybylo M. Is oestrogen an important player in melanoma progression? *Contemp Oncol (Pozn)* 2014; 18: 302-306.

Enninga EA, Holtan SG, Creedon DJ, *et al.* Immunomodulatory effects of sex hormones: requirements for pregnancy and relevance in melanoma. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 520-535.

Grunewald S, Jank A. New systemic agents in dermatology with respect to fertility, pregnancy, and lactation. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015; 13: 277-89

Gupta SK, Kumar A, Gupta V *et al.* Superficial spreading melanoma arising on melanocytic nevus in a pregnant woman: a case report with review. *Indian J Dermatol* 2015; 60: 609-612.

Byrom L, Olsen CM, Knight L, Khosrotehrani K. Does pregnancy after a diagnosis of melanoma affect prognosis? Systematic review and meta-analysis. *Dermatol Surg* 2015; 41: 875-882.

Basta P, Bak A, Roszkowski K. Cancer treatment in pregnant women. *Contemp Oncol (Pozn)* 2015; 19: 354-360.

Wielowieyska-Szybińska DK, Spalkowska M, Wojas-Pelc A. Melanoma in pregnancy: a case report and review of the literature. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015; 32: 483-487.

Grunewald S, Jank A. New systemic agents in dermatology with respect to fertility, pregnancy, and lactation. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13: 277-289.

CAPÍTULO 14

MELANOMA EN NIÑOS

Antonio Ramírez Andreo, Jorge Martínez Escribano

Introducción

El melanoma infantil incluye aquel que está presente desde el nacimiento hasta una edad límite que puede llegar a los 21 años. La falta de consenso respecto al límite superior complica la comparación de las distintas series; sin embargo es frecuente que se identifique un grupo de pacientes, entre los 0 y 10 años, por las peculiares características clínico-patológicas y el comportamiento del melanoma.

Una clasificación inicial es la que diferencia entre el melanoma congénito y el adquirido, siendo el primero el que ya está presente en el nacimiento debido a una transmisión transplacentaria. Otra clasificación frecuente es la que divide el melanoma que surge de una lesión previa: nevus melanocítico congénito/nevus *spilus*/nevus melanocítico adquirido, y el melanoma “de novo”. Ésta última es la forma más frecuente de melanoma pediátrico.

Uno de los principales puntos de interés en el melanoma infantil es la histología atípica de muchas de estas lesiones lo que dificulta enormemente el diagnóstico diferencial con lesiones benignas.

Epidemiología

El melanoma es el cáncer cutáneo más frecuente de la infancia. Supone del 1-4% de todos los melanomas y el 3% de todos los tumores pediátricos.

La incidencia de melanoma infantil aumenta, sobre todo a partir de los 10 años de edad, tanto para las formas localizadas como para las que presentan afectación ganglionar y de otros órganos. El papel de la radiación en dicho incremento queda demostrado, entre otras cosas, por la presencia de mutaciones específicas de dicha radiación en el ADN de células tumorales y por la disminución de su incidencia después de campañas de fotoprotección dirigidas a este segmento de la población. También se postula que se han podido sobrediagnosticar y tratar como melanoma tumores melanocíticos de potencial malignizante incierto, y que realmente corresponden a lesiones benignas.

En la infancia más temprana la incidencia es mayor en niños, sin embargo, en la adolescencia, es más frecuente en las niñas. La localización más

frecuente en niñas es en miembros inferiores y caderas, mientras que en niños es más frecuente en cara, cuello y tronco. En adolescentes las zonas más frecuentemente afectadas son las fotoexpuestas, mientras que en niños más pequeños, son las áreas cubiertas, apoyando la tesis de una distinta patogenia para los melanomas en los primeros años de vida.

Genética

Son pocos los estudios sobre las alteraciones genéticas en el melanoma infantil. La presencia de alteraciones en CDKN2A (pérdida bialélica en 9p21) no es infrecuente en el melanoma infantil, sin embargo, la mutación en la línea germinal que da origen al melanoma familiar suele presentar melanomas en la edad adulta y no en la infancia. La presencia de dicha delección en lesiones spitzoides atípicas orienta el diagnóstico a melanoma spitzoide.

La mutación del promotor de TERT es frecuente en el melanoma infantil de histología y de localización en áreas de exposición solar intermitente, similares a las del melanoma del adulto.

Las mutaciones en BRAF se han podido demostrar en el 50% de los casos de en una pequeña serie de 10 melanomas infantiles.

No hay mutaciones en NRAS ni BRAF en nevus de Spitz, donde sí se han encontrado la frecuente mutación de HRAS en el contexto de una ganancia en el brazo corto del cromosoma 11. Dicha mutación no está presente en el melanoma.

La técnica FISH permite detectar dichas ganancias en 11p y ayuda en el diagnóstico diferencial del nevus de Spitz frente al melanoma spitzoide.

Recientemente se han descrito 2 nuevos tipos de tumores melanocíticos spitzoides: unos con mutaciones en BRAF^{V600E}/BAP1^{neg}, que son lesiones spitzoides atípicas, la mayoría de ellas de comportamiento benigno, y otro tumores spitzoides con fusión de quinasas; esto último no discrimina entre benignidad y malignidad, pero ofrecería una nueva diana terapéutica en melanomas spitzoides con enfermedad a distancia.

Clínica

Algunos trabajos, incluida la edición anterior de esta guía, han afirmado que las formas clínicas más frecuentes de melanoma infantil son las mismas que en el adulto, es decir, el melanoma de extensión superficial y el nodular. Sin embargo, son múltiples las series que demuestran que las formas amelanóticas y spitzoides son las más frecuentes, sobre todo en los primeros años de la infancia. No es infrecuente tampoco la ulceración. Esto hace que sea frecuentemente diagnosticado como una lesión benigna tipo verruga vulgar o granuloma piógeno.

La regla del ABCDE falla hasta en el 60% de los melanomas de la infancia y en el 40% de los melanomas de la adolescencia, razón por la que se han propuesto “alternativas” que vienen a completar dicha regla. Así, así se propone añadir el ABCD “adicional” para niños y que indica:

“Amelanotic”: amelanótico;

“Bleeding-blump”: lesión sangrante tipo granuloma piogénico;

“Color uniformity”: color uniforme frente heterogéneo;

“De novo-any diameter”: cualquier diámetro si la lesión aparece “de novo”; al que se añadiría la regla “CCUUPP”:

Color (pink/red), Changing: color rojo-rosado o cambios de color;

Ulceration, Upward thickening: ulceración, engrosamiento o sobreelevación;

Pyogenic granuloma-like lesions, Pop-up of new lesions: equivalente a la “b” del acrónimo inicial.

A diferencia del melanoma del adulto, el infantil suele tener mayor índice de Breslow y, además, es frecuente la afectación nodal regional (entre un 25-40% de los casos) en el momento del diagnóstico.

Lesiones precursoras

Hasta el 80% de los melanomas de la infancia aparecen “de novo”, el resto

surgen sobre lesiones melanocíticas preexistentes. Fundamentalmente se corresponden con nevus melanocíticos congénitos (NMC), presentes ya desde el nacimiento o que aparecen hasta 3 años después de éste. Son frecuentes las mutaciones en NRAS y excepcionales en BRAF. Habitualmente se clasifican, según su tamaño, extrapolando desde el 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. En una revisión sistemática de 6571 casos, la estimación global de malignización fue del 0,7%, distribuyéndose según el tamaño lesional en:

- NMC de pequeño y mediano tamaño: de menos de 1,5 cm y entre 1,5-20 cm, respectivamente. El riesgo de aparición de un melanoma es menor de 1%, siendo habitualmente a partir de la pubertad y localizados principalmente en la unión dermoepidérmica.
- NMC gigantes: de más de 20 cm de diámetro. El riesgo de malignización se estima en un 2,5% para lesiones entre 20-40 cm y de un 3,1% en aquellos nevus mayores de 40 cm; aparecen en los primeros años de vida. Se localizan en la dermis profunda e incluso en el tejido celular subcutáneo. El 75% de los melanomas aparecieron en lesiones de > 40 cm y sobre todo en los de localización troncular. Entre el 50-60% de los casos de melanoma sobre NMC aparecen en los primeros 5 años de vida. La presencia de nevus melanocíticos satélites es otro conocido indicador de riesgo de malignización es este tipo de NMC.
- Nevus spilus: con una prevalencia de 2-3% en la población, es considerado un tipo de NMC. Se ha descrito la malignización en el seno de dichas lesiones, se considera que el riesgo es mayor en las de mayor tamaño.

Tratamiento

- 1.- Quirúrgico: Sigue siendo el tratamiento principal, al igual que en el adulto y siguiendo las mismas indicaciones (ver capítulo correspondiente: "Manejo quirúrgico del melanoma").

Con respecto a la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es menor la experiencia acumulada en población pediátrica, sin embargo se ha mostrado una técnica con escasa morbilidad. Su positividad es mayor que en adultos, incluso ajustando por Breslow. En caso de positividad, es controvertido el papel de la posterior linfadenectomía electiva. La utilidad de la BSGC en los tumores spitzoides atípicos no está del todo clara, pues si bien algunos autores consideran que la positividad de dicha prueba indica que estamos frente a un melanoma, no son pocos los que cuestionan dicho axioma tras obtener positividad en la BSGC y comprobar que no hubo progresión ni muerte por melanoma en dichos pacientes.

- 2.- Inmunoterapia / quimioterapia / terapia dirigida: no hay guías específicas para población pediátrica, por lo que se usan las guías para el adulto tanto con la adyuvancia con IFN alfa-2b como con la quimioterapia, adaptadas a esta población. Hay publicaciones que empiezan a usar en población pediátrica el IFN pegilado por su menor tasa de efectos secundarios, aunque en el adulto no haya demostrado ser más eficaz. Hay pocos datos sobre el tratamiento con altas dosis de IL-2 en población pediátrica. En la actualidad hay varios ensayos clínicos con vemurafenib e ipilimumab para melanomas pediátricos estadio III-IV irresecables.

Pronóstico

El índice de Breslow sigue siendo un indicador pronóstico más relevante. Sin embargo, si se compara la supervivencia en los melanomas pediátricos con enfermedad locorregional y metastásica, ésta resulta ser mayor que la del melanoma del adulto, aunque la población pre y puberal tienen el mismo pronóstico que el adulto. Parece que en el grupo de edad de hasta los 10 años, el melanoma presenta mejor evolución, a igualdad de estadio clínico y patológico TNM, que en el adulto.

La incidencia de melanoma infantil aumenta, sobre todo a partir de los 10 años de edad, tanto para las formas localizadas como para las diseminadas.

Las formas amelanóticas y spitzoides son las más frecuentes, sobre todo en los primeros años de la infancia.

La regla del ABCDE falla hasta en el 60% de los melanomas de la infancia y en el 40% de los melanomas de la adolescencia, razón por la que se han propuesto “alternativas” que vienen a completar dicha regla.

Hasta el 80% de los melanomas de la infancia aparecen “de novo”, el resto surgen sobre lesiones melanocíticas preexistentes, fundamentalmente, nevus melanocíticos congénitos.

Bibliografía

Han D, Zager JS, Han G, *et al*. The unique clinical characteristics of melanoma diagnosed in children. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3888-3895.

Braam KI, Overbeek A, Kaspers GJ, Ronckers CM *et al*. Malignant melanoma as second malignant neoplasm in long-term childhood cancer survivors: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58: 665-674.

Navid F. Genetic alterations in childhood melanoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2012: 589-592.

Wong JR, Harris JK, Rodriguez-Galindo C, Johnson KJ. Incidence of childhood and adolescent melanoma in the United States: 1973-2009. *Pediatrics* 2013; 131: 846-854.

Cordoro KM, Gupta D, Frieden IJ, McCalmont T, Kashani-Sabet M. Pediatric melanoma: results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children. *J Am Acad Dermatol* 2013 ;68: 913-925.

Slade AD, Austin MT. Childhood melanoma: an increasingly important health problem in the USA. *Curr Opin Pediatr*. 2014; 26: 356-361.

Dall'Igna P, De Corti F, Alaggio R *et al*. Sentinel node biopsy in pediatric patients: the experience in a single institution. *Eur J Pediatr Surg* 2014; 24: 482-487.

Lu C, Zhang J, Nagahawatte P, Easton J *et al*. The genomic landscape of childhood and adolescent melanoma. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 816-823.

Wood BA. Paediatric melanoma. *Pathology*. 2016; 48: 155-165

Sreeraman Kumar R, Messina JL, Reed D *et al*. Pediatric melanoma and atypical melanocytic neoplasms. *Cancer Treat Res* 2016; 167: 331-369.

CAPÍTULO 15

FACTORES PSICOSOCIALES Y CUIDADOS PALIATIVOS

M^a Carmen Gómez Colldefors, Ángeles Carrasco Martínez

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 psicológicas, 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:

- a) **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.

- b) 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.

- a) 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.

- b) 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.

- c) 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 ha 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).
- El Termómetro del Distrés (TD) constituye una prueba de cribado estandarizada y validada adecuada para detectar el malestar emocional (trastornos ansiosos y depresivos) proporcionando información psicosocial relevante sobre el paciente al profesional sanitario sin interferir con su labor asistencial. El TD viene acompañado de una lista de problemas; en ella se pregunta a los pacientes que describan la fuente o naturaleza de su sufrimiento (físico, psicológico, social o espiritual) lo que permite identificar las demandas asegurando la priorización y derivación al servicio más adecuado en función de las necesidades del paciente.

Durante la semana pasada ¿cuál ha sido el nivel de su malestar emocional?

Por favor, a continuación, indíquenos en el termómetro el nivel de su malestar emocional y las causas de éste

Malestar Emocional Extremo

10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

Ningún Malestar Emocional

Problemas Prácticos

☐ Casa

☐ Seguro

☐ Trabajo/Escuela

☐ Transporte

☐ Cuidados de los niños

Problemas Familiares

☐ Pareja

☐ Hijos

Problemas Emocionales

☐ Preocupación

☐ Tristeza

☐ Depresión

☐ Nerviosismo

Preocupaciones espirituales/religiosas

☐ Relacionadas con Dios

☐ Pérdida de fé

☐ Otros problemas

Problemas Físicos

☐ Dolor

☐ Náuseas

☐ Cansancio

☐ Sueño

☐ Caminar

☐ Bañarse/vestirse

☐ Respiración

☐ Boca dolorida

☐ Comer

☐ Digestión

☐ Estreñimiento/Diarrea

☐ Problemas intestinales

☐ Problemas de orina

☐ Fiebre

☐ Piel seca/Picor

☐ Nariz seca/ Congestionada

☐ Picor en manos/dedos

☐ Sentirse hinchado

☐ Problemas sexuales

INSTRUMENTO BREVE DE VALORACIÓN Y LISTA DE PROBLEMAS

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, 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.

Una buena adaptación psicosocial 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.

La actuación del enfermo ante un acontecimiento vital estresante y amenazante como es el cáncer consta de los procesos de valoración personal y afrontamiento para adaptarse.

La intervención psicosocial es uno de los componentes imprescindibles para una atención integral de los enfermos de cáncer y sus familias, y su núcleo es la valoración y el tratamiento del sufrimiento o malestar que experimentan los enfermos.

Bibliografía

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.

Valentín V, Murillo MT, Valentín M, Royo D. Cuidados continuos. Una necesidad del paciente oncológico. Psicooncología 2004; 1(1): 155-164.

Barroilhet S, Forjaz MJ, Garrido E. Conceptos, teorías y factores psicosociales en la adaptación al cáncer. Actas Esp Psiquiatr 2005; 33(6): 390-397.

Boesen EH, Ross L, Frederiksen K, Thomsen BL, Dahlstrom K, Schmidt G, Naested J, Krag Ch, Johansen Ch. Psychoeducational intervention for patients with cutaneous malignant melanoma: a replication study. J Clin Oncol 2005; 23(6): 1270-1277.

Bultz BD, Holland JC. Emotional distress in patients with cancer: the sixth vital sign. Commun Oncol 2006; 3: 311-314.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Distress Management. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/distress.pdf

Counselling y psicoterapia en cáncer. Francisco Luis Gil Moncayo (ed). Elsevier 2014. Barcelona (España).

Manual de psicooncología: tratamientos psicológicos en pacientes con cáncer. Juan Antonio Cruzado Rodríguez (ed). Editorial Pirámide 2014. Madrid (España).

GUÍA DE CONSULTA RÁPIDA (2016)

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 nevus congénito gigante (mayor a igual a 20 cm de diámetro o más del 5% de la superficie corporal).
- Presencia de más de 100 nevus melanocíticos comunes.
- Presencia de más de 5 nevus 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 dos características:

- Más de 100 nevos.
- Múltiples nevos atípicos.

PREVENCIÓN DEL MELANOMA

PREVENCIÓN PRIMARIA. FOTOPROTECCIÓN:

1. Medidas de protección física:
 - Ropa, incluyendo gafas de sol, gorra y sombrero.
 - Maquillaje.
 - Otros: sombrillas, cristales tintados ...
2. 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. DETECCIÓN PRECOZ:

- 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).

CRITERIOS DERMATOSCÓPICOS EN EL MELANOMA

CRITERIOS GLOBALES

- Asimetría
- Múltiples colores (pardo, marrón oscuro, negro, azul-gris, blanco, rojo)

PATRONES GLOBALES

- Multicomponente (combinación de 3 o más estructuras)
- En estallido de estrellas (en adultos)
- Patrón inespecífico

CARACTERÍSTICAS LOCALES

- Reticulo pigmentado atípico
- Proyecciones atípicas (seudópodos, extensiones radiales)
- Puntos/glóbulos atípicos
- Vasos atípicos
- Estructuras de regresión
- Velo azul-blanquecino
- Manchas de pigmento irregulares, periféricas y múltiples
- Áreas homogéneas irregulares y periféricas

MÁRGENES QUIRÚRGICOS RECOMENDADOS EN FUNCIÓN DEL ÍNDICE DE BRESLOW

Indice 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 BSGC

- Melanoma con índice de Breslow ≥ 1 mm.
- Melanoma con índice de Breslow menor de 1mm con alguno de los siguientes criterios:
 - Regresión
 - Ulceración
 - Clark IV o V
 - Índice mitótico ≥ 1

MODELO DE PROTOCOLO PARA EL MANEJO HISTOPATOLÓGICO DEL 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.
- Melanoma léntigo maligno.
- 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 identificada.

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

9.- Nivel de Clark.

10.- Índice mitótico (mitosis por mm²)

11.- Regresión tumoral:

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

12.- Infiltrado linfoide peri o intratumoral (TILs):

- Ausente
- Escaso o no intenso
- Intenso

13.- Invasión vascular:

- Presente
- No identificada
- Invasión vascular incierta.

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 del componente “ in situ ”: ... mms.

- Margen lateral más próximo, del componente infiltrante: ... mms.

-Margen profundo. ... mms.

17.- Lesión névica asociada: SI/NO (especificar en caso afirmativo, el tipo histológico).

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/V600.

-NRAS.

-KIT

20.- Otros: tipo celular predominante, elastosis actínica de la piel sana peritumoral, etc.

CLASIFICACIÓN TNM (AJCC)

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 ≤ 1 mm

T1a: sin ulceración y menos de 1 mitosis/mm²

T1b: con ulceración o ≥ 1 mitosis/mm²

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

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 metastáticos

* 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

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

SEGUIMIENTO

Estadio 0 (Melanoma in situ, Tis N0 M0)

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 locorre-gional correspondiente y de todos los territorios ganglionares accesibles.
 - Palpación abdominal (visceromegalias).

Además, debe realizarse una inspección de toda la superficie corporal periódica-mente 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 6-12 meses	Anual

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 locorregional correspondiente y ecografía abdominal que incluya pelvis y retroperitoneo.

Seguimiento mínimo 10 años.

Estadios IIB-IIC-III: riesgo elevado de recurrencia

	Año 1º-5º	Año 6º-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 locorregional 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.

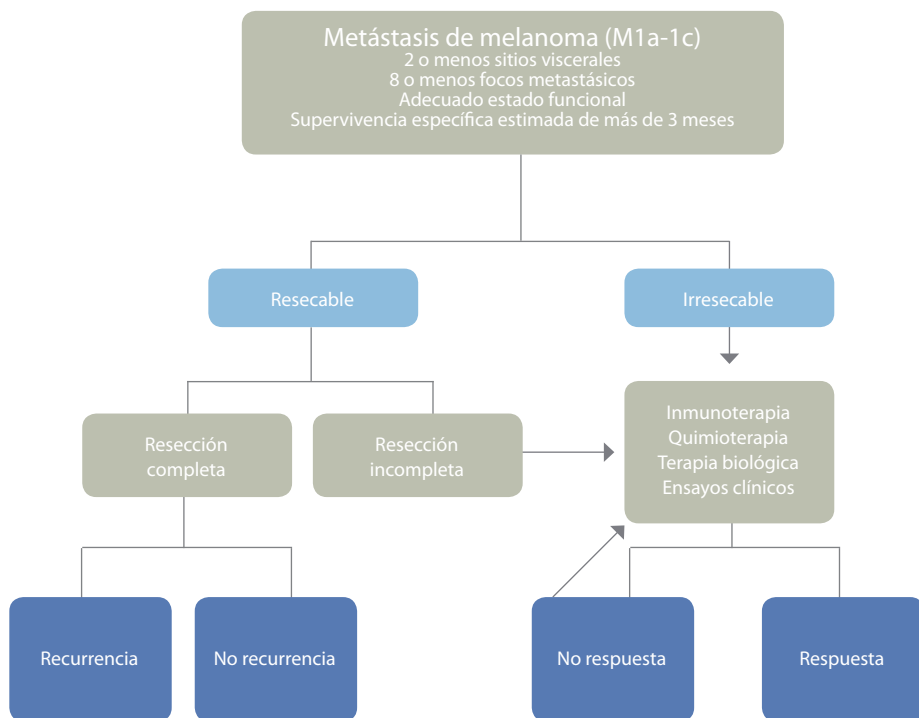
Actuación multidisciplinar, según pautas del Comité de Melanoma.

INDICACIONES DE TRATAMIENTO ADYUVANTE

- Enfermedad estadio III: presencia de afectación ganglionar.
- Enfermedad estadio II-B o II-C: Lesión mayor de 2 mm y ulcerada (T3b, estadio IIB), lesión de 4 mm o más no ulcerada (T4a, estadio IIB) o ulcerada (T4b, estadio IIC).

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, 3 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.



*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.
CancerTreat Rev 2008; 34: 614-20).*

DIRECCIONES, WEBS Y APLICACIONES DE INTERÉS

Asociación Española Contra el Cáncer (AECC)

<https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/melanoma/Paginas/melanoma.aspx>

Aim at melanoma

Página americana de asociados de melanoma

<https://www.aimatmelanoma.org/>

Página de la Asociación de Pacientes de Melanoma en España

<http://www.melanomaespana.es/>

National Cancer Institute (NCI)

Información sobre melanoma cutáneo:

<http://www.cancer.gov/espanol/tipos/piel>

Información específica sobre melanoma ocular:

<http://www.cancer.gov/espanol/tipos/ojo>

Instituto Australiano del Melanoma

<https://www.melanoma.org.au/>

Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (GEMM)

<https://www.groupgem.org>

Plataformas gratuitas para determinación de la mutación BRAF

Plataforma de Roche:

www.biomarkerpoint.es

Plataforma de Novartis:

<http://diagnostico.molecular.novartis oncology.es/>

APLICACIONES DISPOSITIVOS MÓVILES



Infosun

Aplicación gratuita desarrollada por Exoglas (<http://www.exoglas.com/portfolio/infosun/>) que informa de cuál es el factor de protección solar que se debe usar adaptado al fototipo y el índice de radiación ultravioleta.

Es muy sencillo: 1.- se selecciona el color de pelo, de ojos y el tipo de piel y la aplicación muestra el fototipo al que se pertenece. 2.- A continuación, y según la posición GPS, puede saberse el Índice de Radiación Ultravioleta que existe en ese lugar y en ese momento. 3.- A partir de ahí se obtiene el factor de protección solar más adecuado y se facilitan recomendaciones prácticas.

Para descargar la app:

iOS:

<https://itunes.apple.com/es/app/infosun/id808214103?mt=8>

Android:

<https://play.google.com/store/apps/details?id=com.exoglas.sunapply&hl=es>

Melanoma

Guía Clínica Práctica

2ª EDICIÓN



Con el aval Científico de:

