

# 7

## MELANOMA

### Revisión del Tema

\*Jorge Gutiérrez Obando

#### RESUMEN

---

El melanoma maligno de la piel cada vez recibe más atención y estudio, debido a que su incidencia ha aumentado rápidamente en todo el mundo. La terapia quirúrgica es curativa para la mayoría de los melanomas iniciales, pero poco exitosa para aquellos que han avanzado. Se hace una revisión de la clínica del melanoma, factores de riesgos, factores pronósticos, patología y la terapéutica actual.

**Palabras clave:** Melanoma, factores pronósticos, tratamiento.

#### ABSTRACT

---

Malignant melanoma of the skin receives more attention and study every day because its incidence has rapidly increased worldwide. Surgical treatment is curative for most early stages, but least successful for advanced ones. A clinical revision of melanoma, risk and prognosis factors, pathology and current therapy is made.

**Key word:** Melanoma, prognosis factors, treatment.

\* *Dermatólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia S.A.  
Separatas: Cl. 78B No. 69 - 240 Medellín, Colombia S.A.*

## DEFINICION

Es un tumor maligno que se origina en los melanocitos epidérmicos.(1).

## EPIDEMIOLOGÍA

El melanoma, a nivel mundial, es un tumor maligno poco común; sin embargo, su incidencia ha aumentado dramáticamente en los últimos 40 años. Esta va desde 0.2/100.000 personas por año en la población oriental hasta 40/100.000 personas por año en Queensland, Australia (2).

Es una neoplasia, principalmente de raza caucásica, siendo 10 a 12 veces más frecuente en este grupo que en negros (3). Se calculaba que para 1995 habría 34000 nuevos casos y 7200 muertes por melanoma en Estados Unidos, con un estimado de 90000 casos en todo el mundo(4).

En Colombia también ha aumentado pero en menor grado, con una incidencia de 1.5/100.000 en el período de 1973 -1977 a 3/100.000 para el período entre 1978-1982, en mujeres. La incidencia para hombres se incrementó de 2.6 a 3.3 por 100.000, en los mismos períodos (5).

Simultáneamente con el aumento del melanoma, la sobrevida a cinco años se ha incrementado, de un 40% en 1940 a 67% en 1975, y en un 81% en 1986 (6); esto debido a su detección en estadios más tempranos.

El sitio anatómico de aparición del melanoma es diferente según la raza y el sexo. En la raza caucásica, en los hombres, se presenta en la espalda, los miembros superiores, la cabeza y el cuello; en las muje-

res caucásicas en la espalda, los miembros inferiores, la cabeza y el cuello (6). Por otro lado, el melanoma lentiginoso acral tiene mayor incidencia en la raza negra, hispanos y orientales (7).

Según los datos de la National Cancer Data Base de los Estados Unidos la morfología del melanoma en 1990 fue (8) :

Melanoma de extensión superficial	22.3%
Melanoma nodular	8.2%
Melanoma léntigo maligno	11.2%
Melanoma lentiginoso acral	0.8%
Morfología desconocida	47.6%
Otros	9.9%

Comparando estos datos con los de 1985, en los hispanos disminuyó la proporción de melanoma de cabeza y cuello aumentando la proporción en extremidades inferiores; mientras que en los negros se aumentó la proporción del melanoma lentiginoso acral (8).

## FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para el melanoma se pueden dividir en 3 grupos; ambientales, constitucionales y combinación de los factores anteriores.

### *AMBIENTALES*

**Radiación Ultravioleta:** La evidencia de que la radiación ultravioleta juega un papel en la producción de melanoma es que su incidencia aumenta en latitudes más

cercanas al ecuador (9) y que el riesgo se incrementa en poblaciones de climas cálidos (10). Cuando en la niñez ocurre insolación con eritema y ampollamiento, el riesgo es 2 a 3 veces mayor para desarrollar melanoma (3).

**Exposición ocupacional:** El principal riesgo ocupacional para desarrollar melanoma es la exposición a rayos X (12); también se ha encontrado que trabajadores expuestos a hidrocarburos y pesticidas tienen mayor incidencia de melanoma que la población general (2).

### *FACTORES CONSTITUCIONALES*

**Historia familiar-genético:** Existe predisposición familiar: 5 al 10% de los pacientes informan tener familiares con melanoma (2). Locus cromosomales, uno en el cromosoma 1p y otro en el cromosoma 9p, han sido implicados en el melanoma familiar (12).

**Síndrome de nevus atípico (displásico):** Personas con síndrome de nevus atípico tienen mayor riesgo de desarrollar melanoma maligno. En un estudio de 287 pacientes con síndrome de nevus displásico el riesgo acumulativo para desarrollar melanoma maligno en 10 años fue de 10.7% comparado con 831 personas controles, que presentaron un riesgo acumulativo en el mismo período de 0.62% (13).

**Contextura física:** La contextura física de la raza blanca, con tendencia a quemarse en vez de broncearse con la exposición solar, con cabello claro o rojizo, y ojos azules (piel tipo I y II), es un factor de riesgo para desarrollar melanoma. La incidencia

de melanoma en personas de raza blanca es 10 a 12 veces mayor que en negros (3).

Friedman y Rigel estudiaron 43 factores de riesgo en 200 pacientes con melanoma y 200 pacientes controles y encontraron importantes seis de dichos factores, así: 1) Una historia familiar de melanoma. 2) Cabello claro o rojizo. 3) Pecas marcadas en la parte superior de la espalda. 4) Tres o más quemaduras solares antes de los 20 años de edad. 5) Historia de más de 3 años en trabajos expuestos al sol. 6) La presencia de queratosis actínicas. Si uno o dos de estos factores estaban presentes había un riesgo 3 a 5 veces mayor de adquirir melanoma sobre la población general; si se presentaban 3 o más de estos factores, el riesgo relativo era 20 veces mayor de adquirirlo (14).

### **ESTRÓGENOS Y MELANOMA**

El posible papel de los estrógenos exógenos en la etiología del melanoma ha estado en controversia desde 1970, cuando aparecieron estudios que indicaban que los anticonceptivos orales incrementaban el riesgo de desarrollar melanoma; no obstante, hasta la fecha no hay evidencia de que los estrógenos tengan un papel en la producción de melanoma (15). Por los reportes de rápido crecimiento de melanoma durante el embarazo, éste no es aconsejable hasta después de tres años de presentar el melanoma, debido al riesgo de recaída (15).

### **CLÍNICA**

La característica clínica más importante del melanoma es la presencia de cambios de

lesiones pigmentadas. Se han identificado siete características en la detección de melanoma maligno (1).

1. Cambios en el tamaño.
2. Cambios en la forma.
3. Cambios en el color.
4. Diámetro mayor de 6mm.
5. Inflamación.
6. Sangrado.
7. Prurito.

También se ha utilizado la nemotecnia ABCD (16), de la siguiente manera:

- A. Asimetría de la lesión.
- B. Borde irregular y con escotaduras.
- C. Color; variación del color.
- D. Diámetro mayor de 6mm.

La rapidez del cambio es importante; si una lesión crece tan rápidamente que duplica su tamaño en 10 días, usualmente corresponde a una lesión inflamatoria. En cambio, si la lesión cambia de tamaño o color en un período de 3 a 12 meses, probablemente se trate de una lesión maligna. En países desarrollados, el promedio de duración desde el primer síntoma que relata el paciente a la consulta médica es de 5 meses. Posiblemente en nuestro medio sea mayor.

El sitio de aparición del melanoma es diferente en hombres y mujeres. El sitio más frecuente en las mujeres son los miembros inferiores y espalda, y en el hombre el tronco, principalmente la espalda. Las lesiones en su estadio temprano tienen una configuración macular o en placa, lo cual representa una fase de crecimiento radial en donde las células malignas penetran hasta la dermis papilar solamente, con un creci-

miento principalmente horizontal y una posibilidad de metástasis baja; la forma nodular está asociada a un crecimiento vertical, y las células malignas penetran hasta la dermis profunda incrementándose la posibilidad de metástasis.

### LÉNTIGO MALIGNO

Es casi exclusivamente limitado a zonas expuestas al sol como cabeza y cuello. El crecimiento radial se caracteriza por un largo período de evolución, de 3 a 15 años, por lo tanto se diagnostica más frecuentemente en la séptima década. Se caracteriza por ser una mácula relativamente grande, de color café, con variación en el color y de márgenes irregulares. Las áreas café pueden presentar zonas negras y a veces blancas. La mayoría de las lesiones son planas, aún cuando la superficie puede estar levemente elevada (6).

### MELANOMA DE EXTENSIÓN SUPERFICIAL

Es la forma más común de melanoma (21,6); el diámetro promedio es de 2 cm. La presentación típica son lesiones



Figura 1. Melanoma de extensión superficial

pigmentadas planas o levemente elevadas, en las cuales puede haber variedad del color, desde el café oscuro hasta el negro; puede haber zonas con ausencia de pigmento en el interior de la lesión (regresión parcial). La superficie puede ser irregular, con asimetría y bordes con escotaduras (ver fig.1); cuando se observan nódulos en la superficie, posiblemente este haciendo un crecimiento vertical, convirtiéndose en un melanoma nodular.

### MELANOMA NODULAR

Es la segunda forma más común (6), se localiza principalmente en tronco, cabeza y cuello. Es más frecuente en el hombre que en la mujer. Se presenta como un nódulo oscuro con irregularidades y asimétrico (ver fig 2). El 5% pierde su pigmento (melanoma amelanótico). Otra forma rara de presentación del melanoma nodular es el polipoide, el cual tiene una base filiforme; esta presentación la han reportado como de pronóstico menos favorable; sin embargo, Tilman y colaboradores, en un estudio realizado en la Universidad de Glasgow sobre melanomas



Figura 2. Melanoma nodular

polipoides, no encontraron que esta forma fuera peor que los nodulares y observaron que su pronóstico estaba más relacionado con el nivel de Breslow (17).

### MELANOMA LENTIGINOSO ACRAL

Se refiere al melanoma que se presenta en las palmas y plantas o en la unidad ungueal. Representa sólo 2 al 8% de los melanomas en la raza caucásica pero esta proporción aumenta en las razas negra, oriental e hispana (35% al 90%). Generalmente son lesiones extensas, con un diámetro promedio de 3 cm en el momento del diagnóstico. Clínicamente se caracteriza por una mácula pigmentada, con bordes irregulares y variedad de color con áreas de pigmentación normal. En etapas más tardías se pueden observar pápulas, nódulos o ulceración (ver fig 3). Es más común en la planta que en la palma y la edad promedio de presentación es 61 años (18).

El melanoma subungueal se clasifica como una variante del melanoma lentiginoso acral (MLA); más de 3/4 partes de los melanomas subungueales comprometen el



Figura 3. Melanoma acral ulcerado.

lecho subungueal del pulgar o del primer dedo del pie. Se presenta como una mancha café o negra en la uña, usualmente de localización proximal, comprometiendo el pliegue proximal de la uña (signo de Hutchinson), lo cual se asocia con un melanoma subungueal avanzado. El diagnóstico diferencial es una onicomiosis, paroniquia y hematomas subungueales.

El MLA es de peor pronóstico que los anteriores tipos de melanoma que tengan igual espesor (18).

### **MELANOMA MALIGNO DE LAS MUCOSAS**

Representa el 1.2% de los melanomas y el 70% se encuentra en pacientes mayores de 60 años (19). Los genitales son el sitio más frecuente, seguido por la lesiones en región anorrectal, cavidad nasal y orofaringe.

La presentación clínica depende del sitio donde se localize; en la nariz, el síntoma más recuente es epistaxis y obstrucción nasal; en cavidad oral se presenta como masas pigmentadas y friables; mientras que en la región anorrectal ocurre sangrado y dolor (20).

El melanoma de la vulva se presenta en un 80% en el labio menor y el resto en labios mayores y clítoris. Los síntomas más comunes son el prurito y el sangrado. Clínicamente se presenta como una placa pigmentada que tiende a crecer superficialmente. El 75% es en mayores de 60 años. El pronóstico es menos favorable con una tasa de sobrevida a cinco años del 25% a 54% (20).

Se han reportado menos de 150 casos de melanoma de vagina (20), con muy mal pronóstico, y una sobrevida a 5 años del 5 a 7%. El síntoma más común es sangrado vaginal y secreción purulenta, presentándose la mayoría en la parte inferior de la vagina.

### **MELANOMA DESMOPLÁSICO NEUROTROPICO**

Es una variante muy rara de melanoma; representan sólo el 1% de los melanomas (21). Se origina por una proliferación de melanocitos intraepidérmicos, con una forma histológica desmoplásica y/o con neurotropismo con invasión perineural y endoneural por células tumorales; por lo tanto, el diagnóstico se hace solamente por examen histopatológico. Presenta una alta tasa de recurrencia local, con una baja tasa de metástasis a nódulos linfáticos regionales; mientras que la tasa de metástasis distales es igual a la de las formas convencionales de melanoma (21). Clínicamente se manifiesta como un nódulo color piel o pigmentado más comúnmente localizado en cabeza y cuello.

### **MELANOMA MALIGNO DEL PENE**

El melanoma maligno del pene es raro, y es sólo un pequeño porcentaje de los carcinomas del pene. El tumor usualmente se presenta como una pequeña mácula café o negra que a menudo se ulcera (22).

### **PATOLOGÍA**

Los cuatro tipos principales de melanoma maligno, el de extensión superficial, el

nodular, lentiginoso acral y el léntigo maligno, se originan en la unión dermoepidérmica. Una excepción a este origen se observa ocasionalmente en el nevus melanocítico congénito, el cual se puede originar en la dermis profunda (1). El melanoma típico muestra una actividad irregular en la unión dermoepidérmica con extensión de las células tumorales desde la epidermis hacia la dermis de forma irregular. Las células tumorales muestran gran variedad de tamaño y forma con núcleo anaplásico. Sin embargo, 2 tipos de células se reconocen: una epiteliode y otra fusiforme; pero predomina un solo tipo de ellas. La cantidad de melanina es variable; en algunos melanomas es abundante tanto en las células tumorales como en los melanófagos localizados en el estroma, y en otros melanomas es tan escaso que no se puede evidenciar con la coloración de hematoxilina-eosina (1).

El infiltrado inflamatorio es variable. Este infiltrado es predominantemente de linfocitos. Elder y col (23) clasificaron el infiltrado inflamatorio como *intenso*, si los linfocitos estaban presentes en toda el área del melanoma en crecimiento vertical (difuso), o si infiltraba la base. *No intenso*, si los linfocitos estaban en uno o más focos en la fase de crecimiento vertical, situados en la periferia o difusamente. *Ausente*, si no había linfocitos o si los linfocitos presentes no infiltraban el tumor. Clemente C. y col. (31) demostraron que el infiltrado de linfocitos en el melanoma primario (estadio I y II) era un factor pronóstico histológico independiente.

Hay variantes histopatológicas poco comunes, como el melanoma desmoplásico neurotrópico, el cual se presenta con célu-

las que son elongadas y amelanóticas, asociado a un estroma marcadamente fibrótico; generalmente, la coloración con fontana-masson es negativa, y la diferenciación con el fibrosarcoma es difícil, teniendo que hacer histoquímica para su diagnóstico. En el melanoma maligno pedunculado el nódulo que protruye se encuentra lleno de células tumorales, mientras que el pedículo está generalmente libre de células, aunque más tarde puede infiltrar el pedículo; sin embargo, la dermis reticular raramente está invadida. El melanoma de células balonadas, además de mostrar células malignas de tipo epiteliode, también presenta agregados de células balonadas que muestran poca atipia nuclear (24).

Dos marcadores inmunohistoquímicos son usados en el melanoma: la proteína S100 y el HMB-45. La proteína S100 se expresa en más del 90% de los melanomas, pero puede hacerlo en otros tumores. El HMB-45 es expresado en el componente de unión del nevus melanocítico, en el melanoma primario y metastásico y en los melanocitos de la piel fetal (2).

Histopatológicamente hay dos clasificaciones. La más antigua y válida es la definida por Clark en 1969, y conocida por su nombre:

- Nivel I** Las células malignas están confinadas a la epidermis y sus apéndices.
- Nivel II** Hay extensión hasta la dermis papilar superficial, aunque algunas células aisladamente pueden extenderse a la interfase de la dermis papilar y reticular.

- Nivel III** Hay compromiso de toda la dermis papilar sin invadir la dermis reticular.
- Nivel IV** Se compromete la dermis reticular.
- Nivel V** Hay invasión a tejido celular subcutáneo.

Se ha demostrado que la mortalidad a 5 años está relacionada con el nivel de invasión: 8% nivel II, 35% nivel III, 46% nivel IV, y 52% nivel V (24).

Más tarde, Breslow, en 1970, midió el grosor del tumor desde la capa granular hasta el punto más profundo de invasión: menor de 0.75mm, de 0.76 a 1.5mm, de 1.51/2,20 a 4mm, y mayor de 4.1mm; también relacionando la profundidad medida en milímetros con la mortalidad a 5 años (24). Day y cols reportaron el grosor con la sobrevida (2): pacientes con tumores menores de 0.85mm tenían una tasa de sobrevida del 99% a ocho años. Pacientes con tumores entre 0.85 y 1.69 mm tenían un 93% de tasa de sobrevida a 8 años. Pacientes con tumores entre 1.7 y 3.64 mm, un 69% de tasa de sobrevida a 8 años. Pacientes con tumores mayores de 3.65 mm de grosor, una tasa de sobrevida de 38% a 8 años. Puede haber discrepancia entre el nivel de Clark y el de Breslow. Estas discrepancias son típicamente asociadas a áreas donde hay penetración de glándulas sudoríparas o folículo piloso, donde los márgenes entre la dermis papilar y la dermis reticular se pueden alterar (2).

Hay una relación de la actividad mitótica medida en mitosis/mm y el pronóstico. Pacientes con Breslow de 1.5 a 3.99 mm, la tasa de sobrevida es del 70% a cinco

años; en este grupo de pacientes una tasa mitótica de 6/mm o mayor tiene una sobrevida del 40%, mientras que aquellos con una tasa mitótica menor de 6/mm tienen un 80% de sobrevida a cinco años (6).

## TÉCNICA DE LA BIOPSIA

La técnica de la biopsia varía de acuerdo con el sitio anatómico, tamaño y forma de la lesión. La biopsia excisional, incluyendo tejido celular subcutáneo, es lo ideal porque el patólogo puede determinar el grosor del tumor más acertadamente. El margen en la biopsia excisional es de 1 mm a 3 mm (2, 20). La forma elíptica es la más utilizada para facilitar el cierre. También hay que tener en cuenta la orientación, por si es necesaria una cirugía posterior, para que el resultado funcional y cosmético sean adecuados (2). Las biopsias con "punch" sirven para lesiones mayores de 1.5 cm, localizadas en áreas donde la preservación de la piel es importante, como dedos, tobillo y cara; o para lesiones menores de 5 mm., utilizando un "punch" de 6 mm, teniendo siempre en cuenta que debe incluir tejido celular subcutáneo. La biopsia en lesiones extensas se debe hacer de la parte más elevada o más oscura de la lesión. Si la lesión es muy extensa se deben hacer varias biopsias, ya que en un melanoma extenso la profundidad puede variar.

Si la lesión se presenta en la uña se debe remover la placa ungueal, al menos parcialmente, y hacer biopsia directamente de la lesión (2).

Las biopsias por rasurado están totalmente contraindicadas en las lesiones que se sospeche sean melanoma (2).



Las biopsias por aspiración con aguja fina se pueden hacer para diagnosticar metástasis a nódulos linfáticos o distantes (2).

## FACTORES PRONÓSTICOS

**HISTOPATOLÓGICO:** El factor pronóstico más importante tiene que ver con el *grosor del tumor y el nivel relativo de microinvasión*, medido desde la capa granular de la epidermis hasta el nivel de mayor profundidad de invasión del tumor descrito por Breslow (17).

*El volumen del tumor* es la medición tridimensional de la lesión. Pacientes con tumores hasta 200 mm<sup>3</sup> tienen una mayor tasa de sobrevida libre de enfermedad que aquellos mayores de 200 mm<sup>3</sup> (91% y 16%, respectivamente) (25).

*El número de mitosis* por milímetro cuadrado se correlaciona inversamente con la tasa de sobrevida. Pacientes con índice mitótico de 0 - 10 tienen una tasa de sobrevida a cinco años del 64%, comparado con el 21% que tienen los de un índice mitótico mayor de 10 por milímetro cuadrado (26).

*Las satelitis* son definidas como nidos de células tumorales de menos de 0.05mm de diámetro y separadas del tumor principal por colágeno dérmico o grasa subcutánea. La presencia de satelitis conlleva a un peor pronóstico (36% VS 89% de sobrevida a 5 años), e influye en el compromiso de los nódulos linfáticos regionales, independientemente del grosor del tumor (26).

## SEXO

La mujer parece tener mejor pronóstico que el hombre con melanomas equiparables tanto en el grosor como en el sitio anatómico. Aunque el sexo parece ser un factor pronóstico independiente en el estadio I, no fue de valor predictivo en estadios II y III de la clasificación antigua (6).

## CLÍNICO

La ulceración es un factor pronóstico muy importante en cuanto a metástasis se refiere, principalmente en estadios I y II. La presencia de ulceración clínica o histológica en estadios I y II tiene un efecto adverso en la sobrevida a 10 años, 79% sin ulceración y 50% con ulceración. Los melanomas ulcerados tienen mayor grosor (promedio 2.6 mm) mientras que los no ulcerados son más delgados histológicamente (promedio 0.8 mm) (20).

La regresión parcial es una respuesta inmunológica del huésped contra las células malignas. No se sabe con exactitud su valor pronóstico (26).

## SITIO ANATÓMICO

En 1982 eran de mal pronóstico los melanomas primarios localizados en las zonas conocidas como BANS, que correspondían a la parte superior de la espalda, posterior del cuello y parte posterior del cuero cabelludo. Esto ha cambiado después del estudio realizado por la World Health Organization Melanoma Group Center, quienes demostraron que lo que influía era el grosor de la lesión primaria al momento del diagnóstico. Sin embargo,

la localización anatómica ha sido confirmada como factor pronóstico independiente. Claus Garbe y cols (27), en un estudio de 5093 pacientes, reportaron como de peor pronóstico los localizados en pecho, espalda, parte superior del brazo, cuello y cuero cabelludo y los denominaron TANS; y los melanomas que se presentaban en muslos, parte inferior de la pierna, pie, parte inferior del brazo, manos y glúteos, como sitios de mejor pronóstico. Además, la tasa de recurrencia, en melanomas menores de 1mm, localizados en cabeza y cuello, fue 2.6 veces mayor que cualquier melanoma menor de 1mm localizado en otro sitio diferente (28).

### ESTADIO

En los pacientes con metástasis a nódulos linfáticos, o sea, en estadio III, el pronóstico se correlaciona con el número de nódulos linfáticos comprometidos por células malignas. Si hay un nódulo linfático positivo, la tasa de supervivencia es de 32% a 10 años; si presenta hasta 3 nódulos comprometidos, la tasa de supervivencia disminuye a 21% y si tiene 4 o más nódulos positivos, la tasa de supervivencia a 10 años es del 10% (38).

Para pacientes con melanoma con metástasis distantes, estadio IV, la supervivencia promedio es de 6 meses (6). En este estadio el pronóstico depende del número de sitios metastásicos y la localización, siendo de peor pronóstico las metástasis viscerales (pulmón, hígado, cerebro y hueso) y de mejor pronóstico los pacientes con melanoma con metástasis a piel, tejido celular subcutáneo y nódulos linfáticos (6).

### EVALUACIÓN

Al paciente que se le sospeche un melanoma se le debe hacer una historia clínica completa, con énfasis en el tiempo de evolución de la lesión, prurito, dolor y sangrado; factores ocupacionales, historia de insolaciones e historia familiar de melanoma o cáncer de piel; una revisión de sistemas muy completa. Al examen físico se debe observar bien el color, tamaño, bordes, la asimetría de la lesión y si presenta o no ulceración. Además de un examen general muy completo.

Todo paciente con melanoma debe tener un cuadro hemático, plaquetas, creatinina, glicemia, pruebas de función hepática, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina y RX de tórax (20). Estudios más especializados se hacen si hay síntomas, si el examen físico indica que puede haber metástasis o si en los exámenes iniciales aparecen anomalías. En pacientes con riesgo alto de metástasis distantes, como tumores mayores de 5 mm de grosor o que presenten nódulos linfáticos regionales comprometidos, se puede hacer un TAC o resonancia magnética en la evaluación inicial. La gammagrafía ósea detecta metástasis óseas cuando el paciente es sintomático (dolor localizado, fracturas patológicas o metástasis que se presenten en estado avanzado de la enfermedad). Si se sospechan metástasis del tracto urinario se debe hacer cistoscopia, pielograma intravenoso o TAC de abdomen (20). Si se presentan nódulos linfáticos palpables siempre se le debe hacer biopsia.

## ESTADIO

Anteriormente se utilizaba un sistema de clasificación de tres estadios. Sin embargo, este sistema fallaba para discriminar adecuadamente el riesgo de metástasis. En 1988 la American Joint Committee on Cancer y el Centre Internationale Contre le Cancer desarrollaron el actual sistema de clasificación del melanoma (2, 20). Tablas 1 y 2.

Este sistema de clasificación es claramente predictivo de la tasa de supervivencia en pacientes con melanoma (20).

## TRATAMIENTO

### *MANEJO LOCAL DEL MELANOMA PRIMARIO.*

El objetivo del tratamiento quirúrgico es remover todas las células malignas o controlar la enfermedad localmente aun cuando la probabilidad de curación sea baja.

Los márgenes quirúrgicos del melanoma varían de acuerdo con el grosor del tumor primario. Este parámetro se correlaciona con el riesgo de recurrencia local. La excisión debe incluir todo el tejido hasta la

**TABLA 1. ESTADIO DEL MELANOMA MALIGNO PRIMARIO.**

pTX	Tumor primario no puede ser evaluado
pT0	No existe evidencia de tumor primario
pTis	Melanoma in situ (hiperplasia melanocítica atípica, displasia melanocítica severa), no es una lesión invasiva (Nivel I de Clark)
pT1	Tumor de 0.75 mm o menos de grosor que invade la dermis papilar (Nivel II de Clark)
pT2	Tumor entre 0.75 y 1.5 mm de grosor y/o que invade la interfase dérmica papilar-reticular (Nivel III de Clark)
pT3	Tumor de más de 1.5 mm y menor de 4 mm de grosor y/o que invade la dermis reticular (Nivel IV de Clark)
pT3a	Tumor entre 1.5 y 3 mm de grosor.
pT3b	Tumor entre 3 y 4 mm de grosor.
pT4	Tumor de más de 4 mm de grosor y/o que invade el tejido subcutáneo (Nivel V de Clark) y/o satélites hasta 2 cm del tumor primario.
pT4a	Tumor de más de 4 mm de grosor y/o que invade el tejido subcutáneo.
pT4b	Satélites hasta 2 cm del tumor primario.

<b>TABLA 2. GRUPOS DE ESTADIOS</b>			
Estadio I	pT1	N0	M0
	pT2	N0	M0
Estadio II	pT3	N0	M0
	pT4	N0	M0
Estadio III	Cualquier pT	N1	M0
	Cualquier pT	N2	M0
Estadio IV	Cualquier pT	Cualquier N	M1

N1 - Metástasis de nódulos linfáticos de 3 cm o menos en su dimensión mayor.

N2 - Metástasis de nódulos linfáticos mayores de 3 cm o de metástasis en tránsito. La categoría N2 se puede subdividir en N2a (mayores de 3 cm de diámetro), N2b (metástasis de tránsito), N2c (Nódulos mayores de 3 cm de diámetro más metástasis en tránsito).

fascia pero no es necesario incluirla (29). Las recomendaciones actuales de los márgenes quirúrgicos del melanoma primario son las siguientes (20, 27, 29):

<b>Grosor melanoma (mm)</b>	<b>Margen quirúrgico (cm)</b>
In situ	0.5 cm
< 1.0	1.0 cm
1.0 - 4.0	2.0 cm
> 4.0	2.0 - 3.0 cm

Estos márgenes se deben ajustar a cada paciente, basándose en el grosor del melanoma y en otros factores pronósticos como: melanomas con más de 4 mm de grosor (13% de recurrencia), ulcerados

(11% de recurrencia) y lesiones localizadas en palma, planta y cuero cabelludo (5-12%), que tienen un alto riesgo de recurrencia local (29).

El léntigo maligno tiene un bajo riesgo de recurrencia local, por lo que en éste se puede hacer 1 cm de margen (20).

En caso de que se haga en elipse, el eje largo de la incisión se debe hacer en dirección al drenaje linfático.

### **MANEJO QUIRÚRGICO EN SITIOS ESPECÍFICOS**

Dedos, subungueal: El tipo de cirugía depende de la extensión de la lesión, si está in situ, si compromete el lecho ungueal y si hay compromiso paroniquial. En gene-

ral, la amputación se hace proximal a la articulación distal en el primer dedo; y en la articulación interfalángica media de los dedos, siempre y cuando las lesiones estén confinadas al lecho ungueal.

**Seno:** No se recomienda mastectomía porque el melanoma no invade el tejido mamario ni los linfáticos profundos. El manejo se hace como cualquier melanoma localizado en tronco.

**Ombbligo:** En los melanomas primarios del ombligo se hace el manejo quirúrgico de cualquier melanoma; sin embargo, dada la contigüidad de la piel con la fascia en este sitio, se recomienda que una parte de esta fascia central sea resecada (2).

### **MANEJO DE LA RECURRENCIA LOCAL O ENFERMEDAD EN TRÁNSITO.**

La recurrencia local se define como la aparición de lesiones dentro de los 5 cm de la cicatriz de la excisión de un melanoma primario (17, 30). La recurrencia local generalmente, se presenta entre los 3 y 5 años después de la resección del melanoma primario, pero puede presentarse hasta 10 años después (17, 31). En un estudio de 672 pacientes con estadio I y II (Clasificación antigua), el 1.1% de los pacientes con estadio I y el 21.4% con estadio II, tuvieron recurrencia local (31). En este mismo estudio el 90% de los pacientes con recurrencia local desarrolló metástasis distantes, y el 70,6%, metástasis en tránsito.

El promedio de sobrevida de los pacientes con recurrencia local es de 10 meses a tres años, con una tasa de sobrevida a 10 años de solamente 20% (2, 17).

A pacientes con melanoma primario, con factores pronósticos favorables y una recurrencia, se les debe hacer excisión con 1 cm de margen sin otro tratamiento (2). En pacientes con múltiples recurrencias locales o en aquellos pacientes con recurrencia local y melanoma primario, con factores pronósticos pobres, se debe hacer tratamiento regional con radioterapia o perfusión aislada del miembro (2).

Metástasis en tránsito se definen como lesiones en un sitio que está a más de 5 cm de la cicatriz de resección del melanoma primario, pero no más allá de los nódulos linfáticos regionales (30, 31). Su incidencia es, aproximadamente, del 2 al 3% (2, 31). Metástasis a nódulos linfáticos regionales se presentan en 2/3 de los pacientes con metástasis en tránsito. Pacientes con menos de cuatro metástasis en tránsito tienen un pronóstico mejor que aquellos con más de cuatro (2). El tiempo promedio para que se desarrollen las metástasis en tránsito es de 16 meses (20). Su manejo debe ser quirúrgico, si son pocas lesiones; en caso contrario, se debe hacer radioterapia o perfusión aislada del miembro con quimioterapia.

### **MANEJO DE LA ENFERMEDAD REGIONAL (ESTADIO III)**

Los nódulos linfáticos son el sitio más común de metástasis del melanoma (32). Estos se tornan duros, no dolorosos, pueden estabilizarse o contraerse durante días o semanas después de ser detectados; sin embargo, después de un tiempo, los nódulos tienden a crecer (32).

El factor más importante en cuanto a sobrevida es la presencia de metástasis a

nódulos linfáticos. Si hay metástasis a los nódulos linfáticos las variables basadas en el tumor primario tienen poca importancia como factores pronóstico. La parte más importante en estos pacientes es descartar las metástasis distantes (20). Cualquier adenopatía sospechosa de metástasis debe ser investigada. Una aspiración con aguja fina puede confirmar el diagnóstico; sin embargo, una biopsia abierta es mejor método. Si el índice de sospecha es alto, un tratamiento quirúrgico se debe hacer sin una biopsia previa. Los objetivos de la disección de nódulos linfáticos son tres (20, 32): 1) Intentar curar al paciente. 2) Controlar localmente la enfermedad. 3) Clasificar el melanoma.

La disección de los nódulos linfáticos es el tratamiento más efectivo en el estadio III; sirve como control de la enfermedad o como cura potencial; sin embargo, su gran beneficio radica en controlar un problema local (20).

El melanoma en las extremidades hace metástasis a los nódulos linfáticos regionales, axila y región inguinal. Para los melanomas localizados en cabeza, cuello, y tronco, la extensión a nódulos linfáticos es menos predecible. Por eso, es esencial el uso de linfocistografía para la disección de nódulos linfáticos de melanomas localizados en estos sitios (2).

Existe correlación directa entre el número de nódulos linfáticos comprometidos y la sobrevida. Pacientes con un solo nódulo linfático comprometido tienen una sobrevida a 3 años del 40 %, entre 2 y 4 nódulos comprometidos, un 26 % y más de 5 nódulos, 15% de sobrevida (2).

## DISECCIÓN ELECTIVA DE NÓDULOS LINFÁTICOS

Tal vez la parte más controvertida en el manejo del melanoma es la disección electiva de nódulos linfáticos.

Hay centros que realizan la disección electiva de nódulos linfáticos (DENL) en pacientes con características específicas. Se basan en que las metástasis más comunes son a nódulos linfáticos; si estos nódulos se dejan hasta que sean palpables clínicamente, posiblemente ya tengan metástasis distantes en un 70-85% (33). No todos los pacientes en estadios I y II se benefician de la DENL. Lo más importante en esto es el grosor del melanoma. Para los melanomas de menos de 1 mm de grosor, el tratamiento local tiene una cura del 90%. Los melanomas entre 1 y 4 mm tienen el riesgo de tener micrometástasis a nódulos linfáticos en un 60%, pero el riesgo de micrometástasis distantes es solamente del 20%; las lesiones mayores de 4 mm tienen riesgo de tener micrometástasis a nódulos linfáticos en el 60% y micrometástasis distantes en un 70% (33, 2).

Sin embargo, no todos están de acuerdo con la DENL, porque no se sabe la vía de diseminación del melanoma y algunos estudios no han mostrado mayor sobrevida de pacientes con DENL que en quienes no se practica. Otra razón es que los pacientes con micrometástasis en nódulos linfáticos tienen la misma sobrevida que los pacientes con nódulos clínicamente palpables (20). En un estudio retrospectivo reciente, realizado en la unidad de melanoma de Sidney, Australia, se evaluaron 1278 pacientes con melanoma en tronco y extremidades de 1.5 mm o más de grosor; no tenían nódulos

linfáticos palpables clínicamente y se les habían hecho márgenes de excisión amplias con o sin DENL; en este estudio no encontraron un beneficio en la DENL para los melanomas de tronco y extremidades que midan más de 1.5 mm de grosor (34).

En un estudio prospectivo realizado por Balch y cols, (35) en pacientes con melanomas de grosor intermedio (1-4 mm) y con nódulos linfáticos clínicamente negativos, se evaluó con linfocistografía preoperatoria la DENL; dos tipos de pacientes tuvieron un incremento significativo de la sobrevida con la DENL; los pacientes menores de 60 años a quienes se les realizó DENL, la sobrevida a 5 años fue del 89% vs 80% en los pacientes que solamente estuvieron en observación. En contraste, los pacientes con más de 60 años a quienes se les realizó DENL tuvieron una sobrevida menor que aquellos que solamente estuvieron en observación (74% vs 86%). El otro parámetro en el que hubo diferencia en pacientes con DENL fue el grosor del melanoma. Los pacientes con melanomas con grosor de 1.1 a 2 mm y con DENL, la sobrevida a 5 años fue del 92%, comparada con un 84% en aquellos que solamente estuvieron en observación. Con estos resultados, se recomienda hacer DENL en pacientes menores de 60 años con melanomas de grosor intermedio, especialmente en aquellos tumores entre 1.1 y 2 mm de grosor.

### **IDENTIFICACIÓN DE LOS NÓDULOS LINFÁTICOS**

En las extremidades el drenaje linfático se hace a los ganglios de las axilas y de la región inguinal.

En la cabeza y el cuello el drenaje se hace a los ganglios linfáticos cervicales ipsilaterales. La región anterior del cuero cabelludo, cara y pabellón auricular lo hacen a los cervicales y parotídeos. La región posterior del cuero cabelludo drena a los linfáticos de la región occipital, retroauricular y cervicales. En el tronco el drenaje se puede hacer a más de un grupo de ganglios linfáticos.

La linfocistografía ha sido de gran ayuda para identificar el grupo de nódulos linfáticos al cual un melanoma localizado en cabeza, cuello y tronco podría hacer metástasis (2).

Se ha desarrollado un nuevo procedimiento para verificar más acertadamente el estado de los ganglios linfáticos regionales y disminuir la morbilidad y costos de una DENL. La técnica llamada mapeo linfático intraoperatorio y linfadenectomía selectiva (36) se basa en el concepto de que las regiones de la piel tienen un modelo de drenaje linfático no solamente a los ganglios linfáticos regionales, sino también a un nódulo linfático específico (nódulo linfático centinela NLC) en la base nodular. Morton (37), probó esta técnica usando un colorante azul y mostró que el NLC es el primer nódulo linfático al cual el melanoma drena. Comprobó que la histología de este nódulo (NLC) reflejaba el estado de los otros nódulos de la misma base linfática. Actualmente se adiciona radiolinfocistografía intraoperatoria al mapeo linfático con el colorante azul (vital blue dye); así la localización del NLC es mucho más fácil y con un alto porcentaje (96%) de identificarla (36).

## MANEJO DEL MELANOMA EN ESTADIO IV (Metástasis distantes)

El estadio IV del melanoma es definido por el TNM, como la presencia de metástasis distantes, sin importar el tumor primario o los nódulos linfáticos regionales. Metástasis a piel, tejido celular subcutáneo, o nódulos linfáticos distantes se clasifican como M1a. Metástasis viscerales como hígado, pulmón o cerebro como M1b. El pronóstico para los pacientes con melanoma estadio IV es muy malo; con una sobrevivida a 5 años de menos del 10%. El promedio de vida desde que se detecta la primera metástasis distante es de 6 a 8.5 meses (35). Los sitios más frecuentes de metástasis distantes son piel, tejido celular subcutáneo y nódulos linfáticos, los cuales representan el 50% de las metástasis. Luego sigue en frecuencia el pulmón (18-36%), seguido por el hígado, cerebro y hueso.

**RADIOTERAPIA:** La radioterapia puede ser efectiva para mejorar los síntomas de dolor u obstrucción debido a metástasis en el cerebro, columna vertebral o huesos. La respuesta puede ir desde el 50% para metástasis en piel, hasta el 30% para lesiones en cerebro.

La radioterapia ha sido reportada efectiva como terapia adjunta a la disección de nódulos linfáticos regionales en pacientes con melanoma de cabeza y cuello (35). Sin embargo, su papel en el melanoma sigue siendo limitado.

**QUIMIOTERAPIA:** La dacarbazina es considerada como el mejor agente quimioterapéutico en el melanoma con una respuesta del 20%; aunque parcial y de corta duración (3 - 6 meses). Los sitios

que más responden a la dacarbazina son la piel, tejido celular subcutáneo y nódulos linfáticos. Las metástasis cerebrales no responden (35).

Como en la mayoría de los tumores, la combinación de varios agentes quimioterapéuticos es más efectiva que un solo agente. La combinación de cisplatina, vinblastina y dacarbazina tienen una respuesta del 40%. Esta respuesta es alta pero causa gran toxicidad y la respuesta es muy corta (32).

**INTERFERÓN- ALFA-2B:** Esta droga fue aprobada en diciembre de 1995 como terapia adjunta para melanomas de alto riesgo, melanomas primarios con grosor > 4 mm, lesiones en tránsito y nódulos linfáticos comprometidos.

El tratamiento se ha asociado con un incremento en la tasa de sobrevivida a 5 años del 36% al 47% (36).

## SEGUIMIENTO

En cada visita se debe hacer un examen físico completo. Se debe pedir un cuadro hemático completo, pruebas de función hepática (SGOT, SGPT), DHL.

En MD Anderson Cancer Center para los pacientes con estadios I y II el seguimiento es así:

Primer Año	Cada 3 meses
Segundo Año	Cada 4 meses
Tercer - Quinto Año	Cada 6 meses
Después del quinto año, anualmente durante toda la vida.	



Como son pocas las herramientas que se poseen actualmente en el mundo para manejar el melanoma invasivo o con metástasis, la mejor manera de combatir este mal es con la educación de la pobla-

ción, debido a que su detección temprana es la mejor cura. En los países industrializados esta educación se está haciendo a través de los medios de información y en los colegios. ■



22. Stiwell TJ, Zincke H, Gafferty TA, Woods JE. Malignant Melanoma of the Penis. *J Urol* 1988;140:72-75.
23. Clemente CG, Mihm MC, Bufalino R, et al. Prognostic Value of Tumor Infiltrating Lymphocytes in the Vertical Growth Phase of Primary Cutaneous Melanoma. *Cancer* 1996;77:1303-10.
24. Lever WF, Schaumburg-Lever G: *Histopathology of the Skin*, 7th ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1990.
25. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW, et al. Volumen of Malignant Melanoma is Superior to Thickness as a Prognostic Indicator. Preliminary Observation. *Dermatol Clinic* 1991;9:643-648.
26. Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW, et al. Factor Influencing Survival in Melanoma. *Dermatol Clinic* 1991;9:631-642.
27. Garbe C, Buttner P, Bertz J, et al. Primary Cutaneous Melanoma. Prognostic Classification of Anatomic Location. *Cancer* 1995;75:2492-98.
28. Pontikes LA, Temple WJ, Cassar SL, et al. Influence of Level and Depth on Recurrence Rate in Thin Melanomas. *Am J Surg* 1993;165:225-228.
29. Singletary SE, Balch CM, Urits MM, McCarthy WH, Cascinelli N. Surgical Treatment of Primary Melanoma. In: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober AJ, Soon S-J, eds. *Cutaneous Melanoma*. 2nd ed. Philadelphia:JB. Lippincott, 1992:269-74.
30. Ames FC, Balch CM, Reintgen D. Local Recurrences and Their Management. In: Balch, Houghton AN, Milton GW, Sober AJ, Soon S-J, eds. *Cutaneous Melanoma*. 2nd ed. Philadelphia: JB. Lippincott, 1992:287-294.
31. Roses DE, Harris MN, Rigel D, et al. Local and In-transit Metastases Following Definitive Excision for Primary Cutaneous Malignant Melanoma. *Ann Surg* 1983;198:65-69.
32. Ross MI, Balch CM. General Principles of Regional Lymphadenectomy. In: Balch CM, Houghton AM, Milton GW, Sober AJ, Soon S-J eds. *Cutaneous Melanoma*. 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1992:339-344.
33. Balch CM, Milton GW, Cascinelli N, Sim FH. Elective Lymph Node Dissection: Pros and Cons. In: Balch CM, Houghton AM, Milton GW, Sober AJ, Soon S-J, eds. *Cutaneous Melanoma*. 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1992:345-366.
34. Coates AJ, Ingvar CI, Petersen-Schaefer K, et al. Elective Lymph Node Dissection in Patients with Primary Melanoma of the Trunk and Limbs Treated at the Sydney Melanoma Unit From 1960 to 1991. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 402-409.
35. Reginald CS. Medical Management of stage IV Malignant Melanoma. *Cancer* 1995;75:735-41
36. Reintgen D, Balch CM, Kirkwood J. Recent advances in the care of the patient with malignant melanoma. *Ann Surg* 1997; 225: 1-14.
37. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative Lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch surg* 1992; 127:392-399.