



Iatreia

ISSN: 0121-0793

revistaiatreia@udea.edu.co

Universidad de Antioquia

Colombia

Colmenares Roldán, Lina María; Velásquez Lopera, Margarita; Vargas Suaza, Gloria Andrea
Melanoma lentiginoso acral: una variante de melanoma maligno de especial interés en Colombia

Iatreia, vol. 21, núm. 4, diciembre, 2008, pp. 386-397

Universidad de Antioquia

Medellín, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180513867004>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Melanoma lentiginoso acral: una variante de melanoma maligno de especial interés en Colombia

Lina María Colmenares Roldán¹, Margarita Velásquez Lopera², Gloria Andrea Vargas Suaza³

Resumen

El melanoma lentiginoso acral (MLA) es una variante rápidamente progresiva del melanoma maligno (MM). Constituye el 5-10% de los MM y se presenta con mayor frecuencia en pacientes de raza negra, asiáticos y latinoamericanos. En Colombia, la frecuencia de MM se encuentra en aumento y el MLA es una de las variantes más comunes (14,7% de todos los melanomas). La edad promedio de presentación es de 58 años, con una tasa de supervivencia menor para las personas de raza negra, asociada al diagnóstico tardío. El MLA se localiza en las plantas, palmas y regiones subungueales y en su etiopatología se ha descrito la presencia de mutaciones en varios genes: 9p21 p16: (67%), 11q13 (CCND1) (47%), 22q11-q13 (40%) y 5p15 (20%). El diagnóstico de MLA se ha fundamentado clásicamente en la histopatología; sin embargo, otros métodos como la dermatoscopia, la evaluación del ganglio centinela y la detección de alteraciones en las proteínas del ciclo celular pueden contribuir al diagnóstico precoz y a mejorar el pronóstico tanto del MLA como del MM en general.

Palabras clave

Dermatoscopia, Ganglio centinela, Índice de Breslow, Melanoma lentiginoso acral, Melanoma maligno, Nivel de invasión de Clark.

¹ Médica y Cirujana de la Universidad de Antioquia. Grupo de Estudio en Dermatología, Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Teléfono y fax: (574) 212 59 21. linaco80@yahoo.com.ar

² Médica Dermatóloga, Doctora en Ciencias Básicas, Inmunología. Grupo de Dermatológica (GRID). Grupo de estudio en Dermatología, Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Teléfono y fax: (574) 212 59 21. mmvelasquez@yahoo.com

³ Médica Dermatóloga, Grupo de Investigación Dermatológica (GRID), Grupo de estudio en Dermatología, Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Teléfono y fax: (574) 212 59 21. desayunostony@une.net.co

Recibido: abril 24 de 2008

Aceptado: julio 18 de 2008

Summary

Acral lentiginous melanoma: a variant of malignant melanoma of special interest in Colombia

Acral lentiginous melanoma (ALM) is a rapidly progressive variant of malignant melanoma (MM). It constitutes 5-10% of all cases of MM and its prevalence is higher in blacks, Asians and Latin Americans. In Colombia, the incidence of MM is increasing and ALM is one of its most common variants (14.7% of all melanoma cases). The mean age at presentation of the disease is 58 years, and the survival rate is lower in black people, partly due to delayed diagnoses. ALM is located in the soles, palms and subungual regions. Mutations in several genes have been described in the pathogenesis of ALM, namely: 9p21 (p16: 67%), 11q13 (CCND1) (47%), 22q11-q13 (40%) and 5p15 (20%). The diagnosis of ALM has been traditionally based on histopathology; however, other diagnostic tools such as dermoscopy, evaluation of the sentinel lymph node and detection of alterations in proteins that control the cell cycle, may contribute to earlier diagnoses and, consequently, improve the prognosis of both ALM and MM.

Key words

Acral lentiginous melanoma, Breslow index, Clark index, Dermoscopy, Malignant melanoma, Sentinel lymph node

INTRODUCCIÓN

El melanoma maligno (MM) es un tipo de cáncer de piel originado en los melanocitos, células que en su ontogenia migran desde la cresta neural hasta la capa basal de la epidermis.¹ Constituye uno de los tipos más frecuentes de tumores en adultos y hasta una quinta parte de los pacientes desarrollan metástasis, por lo que representa un problema de salud pública de primera magnitud. Se han descrito cuatro variantes clínicas de MM, a saber: el de extensión superficial, el nodular, el lentigo maligno y el lentiginoso acral (MLA).² La tasas de incidencia y

mortalidad por MM han aumentado en los últimos decenios, y este tumor es responsable del 80% de las muertes por cáncer de piel.³

El MLA es una variante que progresá rápidamente, localizada en las plantas, palmas y regiones subungueales, cuyo diagnóstico es tardío, lo que influye en su pronóstico.² Con la detección precoz y un tratamiento quirúrgico adecuado se logra la curación hasta en el 90% de los casos de MM de bajo riesgo (Índice de Breslow menor de 1 mm); de ahí la importancia de mejorar los métodos para el diagnóstico de modo que se pueda influir sobre el pronóstico.²

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La variante clínica de melanoma maligno más frecuente en el mundo es la de extensión superficial (60-70% de casos), seguida por el melanoma nodular (15-30%) y el MLA (5-10%); sin embargo, la proporción de este último varía según la raza: 2-8% en individuos caucásicos, 70% en los de raza negra, 45% en los asiáticos y 15% en los hispanos.^{2,4,5} El predominio del MLA en pacientes no caucásicos no se debe a que en ellos haya aumentado su incidencia, sino más bien a que ha disminuido la de melanoma en otras localizaciones.⁵

En 2002 la tasa mundial de incidencia de MM fue de 2,5/100.000 en hombres y 2,6/100.000 en mujeres.⁴ En Nueva Zelanda, Australia y Estados Unidos alcanza niveles alarmantes como 56,2/100.000, 40/100.000 y 18/100.000 habitantes, respectivamente.^{4,6,7} En Colombia fue de 1,6/100.000 habitantes año (1982-1995),⁸ y de 1,4/100.000 en hombres y 2,6/100.000 en mujeres (1992-1996).⁶

La incidencia de MM está aumentando rápidamente a una tasa de 6% por año; en Estados Unidos es el quinto cáncer más frecuente en hombres y el sexto más frecuente en mujeres⁹ y constituye la tercera causa más común de malignidad cutánea en todos los grupos étnicos. Del total de cánceres de piel, son MM entre 1-8% en negros y hasta 19% en asiáticos, incluyendo a los japoneses.^{4,5}

Según el Instituto Nacional de Cancerología, en Colombia hubo en 2002 informes de 151 casos nuevos de MM con predominio en mujeres: 59,6%.⁶ La edad promedio fue 55,3 años mientras que en el mundo fue 59 años.¹⁰ En 2006 se reportaron en el país 132 casos nuevos de MM,¹¹ 96,8% de los cuales se diagnosticaron por histología del tumor primario y solo 8,4% fueron melanomas *in situ*; el MM nodular representó 17,9% de los casos y el MLA, 14,7%; otras variantes menos frecuentes y los MM no clasificados constituyeron el 67,4% de los MM.^{10,12}

Según las estadísticas del Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta (Bogotá), el diagnóstico de MM va en aumento: de una frecuencia de 2,7/10.000 pacientes atendidos en 2003 se pasó a una de 13/10.000 en 2005;¹³ de igual forma, en las estadísticas del registro poblacional de Cali¹⁴ se halló una tasa de incidencia de 2,5/100.000 en hombres y 2,7/100.000 en mujeres (tasas ajustadas para la edad), en el período 1992-1996; los correspondientes datos para 1998-2002 fueron 3,5/100.000 y 2,9/100.000, respectivamente. Estos aumentos en la frecuencia de melanoma podrían reflejar en parte las mejoras en el diagnóstico de la enfermedad.

Tabla n.º 1. Tasas de incidencia del MM por etnias, en Estados Unidos⁷

Raza/Etnia	Casos hombres/ 100.000	Casos mujeres/ 100.000
Todas las razas	24,6	15,6
Blancos	28,5	18,5
Negros	1,1	0,9
Asiáticos e isleños del Pacífico sur	1,6	1,3
Indígenas americanos y nativos de Alaska	3,9	2,6
Hispanos	4,8	4,9

ETIOPATOGENESIS

Se han descrito factores de riesgo de grados alto, mediano y bajo que predisponen al desarrollo del MM (Tabla n.º 2)^{15,16}

Tabla n.º 2. Factores de riesgo para el desarrollo de MM

Grado de riesgo	Riesgo relativo
Riesgo alto	
Antecedente personal de nevos atípicos, antecedente familiar de melanoma y más de 75-100 nevos.	35
Antecedente personal de cáncer de piel tipo no melanoma.	17
Nevos congénitos (gigante, más de 20 cm).	5-15
Antecedente personal de melanoma.	9-10
Antecedente familiar de melanoma en un parento, hermano o hijo.	8
Inmunosupresión	6-8
Riesgo moderado	
Nevos clínicamente atípicos (2-9).	4,9-7,3 sin AF de melanoma/ nevos atípicos esporádicos
Según el número de nevos melanocíticos:	
(51-100)	3,0-5,0
(26-50)	1,8-4,4
Bronceado crónico con UVA (tratamiento con PUVA, más de 250 sesiones).	5,4
Riesgo bajo	
Quemaduras solares a repetición.	
(Tres quemaduras solares o más).	3,8
(Dos quemaduras solares).	1,7
Efélides	3,0
Piel de los tipos I o II, poco aclimatada.	2,6
Cabello rojo o rubio.	2,2
Un nevo clínicamente atípico.	2,3

UVA: rayos ultravioleta de tipo A.
PUVA: psoraleno + radiación ultravioleta A.

Otros factores de riesgo son los siguientes: el nivel socioeconómico alto por la mayor exposición solar esporádica con fines lúdicos, la inmunosupresión y la presencia de mecanismos alterados de reparación del ADN como ocurre en el xeroderma pigmentoso.²

En las personas de raza negra y en las que tienen la piel con pigmentación intermedia, como los latinos y los asiáticos, el MLA ocurre especialmente en sitios no expuestos a la luz por lo que la radiación ultravioleta podría no ser el factor etiológico más importante para este tipo de cáncer.^{5,17,18}

ALTERACIONES GENÉTICAS ASOCIADAS A LA PATOGÉNESIS DEL MLA

En la patogénesis del MLA se han descrito alteraciones en los genes codificadores de proteínas que controlan el ciclo celular; uno de los principales es el gen CDKN2A, también denominado INK4a, que se encuentra en el cromosoma 9p21 y codifica para la proteína p16, un regulador negativo importante del ciclo celular. Se considera que CDKN2A es el “gen del melanoma familiar”; sin embargo, mutaciones en él se han asociado a otros tumores.² Se ha descrito que hasta en un 67% de los tumores del MLA se presenta pérdida o disminución de p16, asociadas con el grado de invasión tumoral y que podrían contribuir a su comportamiento especialmente agresivo y a su mal pronóstico en comparación con otras variantes clínicas de MM.^{19,20}

La proteína p16, de 16 Kd, funciona como inhibidor competitivo de la cinasa dependiente de las ciclinas 4 y 6 (CDK4 y CDK6). La CDK4 interactúa con la ciclina D y fosforila la proteína del retinoblastoma (Rb), el principal controlador de la progresión del ciclo celular a la fase S. De este modo, la función de p16 es indispensable para controlar la división celular. El efecto neto de la mutación CDKN2A, con pérdida de la función de p16, es el aumento del riesgo de que el ADN escape de la reparación antes de la división celular. Mutaciones en el gen que codifica para p16 también se han asociado a la resistencia de los melanocitos a la muerte celular.² Otra alteración descrita en el MLA es el aumento de la frecuencia de amplificación de los segmentos 11q13 (47%), 22q11-q13 (40%), 5p15 (20%) y 12q14 (CDK4) en la fase temprana de crecimiento radial. Estos cambios se pueden detectar por técnicas como hibridación *in situ*, FISH (por la sigla en inglés de *Fluorescent in situ hybridization*) y citometría de flujo antes de que sean evidentes por histopatología, lo que puede contribuir al diagnóstico precoz del MLA.^{19,21,22}

El segmento más frecuentemente amplificado es 11q13,^{19,23} que contiene el gen ciclina D1 (CCND1), reconocido como promotor del crecimiento celular y factor de supervivencia para las células tumorales.

La amplificación del gen CCND1 se encontró en el 44% de los MLA. La ciclina CD1 se une y activa a CDK4 y CDK6, promoviendo el paso de G1/S.^{23,24}

Otras mutaciones asociadas al MLA se presentan en los oncogenes “factor alfa de crecimiento derivado de plaquetas”, telomerasa humana y CDK4.²³

La implementación de las técnicas de diagnóstico molecular permitirá hacer un diagnóstico precoz y tratar oportunamente.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL MLA

En 1979, a raíz de las primeras descripciones clínicas e histológicas hechas por Reed y colaboradores y Arrington y colaboradores, respectivamente,^{17,25} se reconoció el MLA como variante del MM. Afecta las palmas, las plantas y las regiones subungueales. Se ha demostrado que su pronóstico es significativamente más malo que el de las otras variantes clínicas de MM debido a retrasos en el diagnóstico y a su comportamiento biológico, más agresivo.^{17,25,26} Por su localización, se suele hacer el diagnóstico de los MLA cuando ya su tamaño es grande, en promedio 2,7-3 cm.²⁷

MLA palmoplantar

El MLA se localiza principalmente en las plantas, con una frecuencia que varía del 56% en los individuos caucásicos al 71% en los de raza negra.²⁸ En los japoneses se encuentran la forma plantar en 30% de los casos y la subungueal, en 1%.²⁹ Los hallazgos clínicos incluyen cambios en la coloración y la superficie, bordes irregulares y ulceración. En la figura n.^o 1 se observa un MLA plantar.

MLA subungueal

El 97% de los MLA subungueales se presentan en pacientes de raza negra. Más del 75% afectan el pulgar o el dedo medio.¹⁶ El signo más común es una coloración café o negruzca por debajo del lecho ungueal, llamada melanoniquia longitudinal. Este signo es sospechoso de MLA cuando avanza rápidamente, afecta a un solo dedo (en especial al pulgar, el índice o el primer artejo) o los bordes

laterales de la uña, se acompaña de distrofia ungueal y el paciente es mayor de 60 años o tiene antecedentes de MM y de nevos displásicos.³⁰

Otro signo importante asociado al MLA es el de Hutchinson, consistente en pigmentación de la región periungueal lateral o proximal.^{2,30} Aunque es muy sugestivo de MLA, se puede presentar también en otras enfermedades como el síndrome de Laugier-Hunzinker (máculas hipermelanósicas benignas en labios y dedos), la melanoniquia longitudinal e hiperpigmentación después de radioterapia, la malnutrición, la terapia con minociclina y el síndrome de Peutz-Jeghers (alteración autosómica dominante caracterizada por pigmentación mucocutánea y poliposis intestinal generalizada).³⁰

En ocasiones el MLA subungueal puede producir pérdida de la placa ungueal o confundirse con la onicodistrofia asociada a la onicomicosis.¹⁷

DIAGNÓSTICO

La evaluación clínica de las lesiones pigmentarias sospechosas de MM incluye la aplicación de los llamados "criterios ABCDE", a saber: la **a**simetría, los **b**ordes irregulares, el **c**olor variable, el **d** diámetro mayor de 6 mm y la **e**levación. En la actualidad la E representa también los cambios a la epiluminiscencia, también denominada dermatoscopia.^{1,22}

El diagnóstico de MM se confirma por histopatología. La biopsia de piel puede ser incisional o excisional, dependiendo del tamaño y sitio de la lesión. La biopsia excisional se efectúa en lesiones menores de 1,5 cm de diámetro en sitios diferentes a la cara, las palmas, las plantas, los dedos y las uñas. En el caso del MLA, por su localización, la gran mayoría de las biopsias son incisionales, preferiblemente con bisturí y del sitio más afectado.¹⁷

Se recomienda orientar la biopsia en la dirección de los trayectos linfáticos para que la cicatriz no dificulte el drenaje de la linfa ni interfiera con la evaluación del ganglio centinela. No se recomiendan las biopsias por afeitado porque no permiten determinar el nivel de invasión.^{2,17,31}

Los criterios histológicos son similares para todas las localizaciones del MM, en cuyo desarrollo se han descrito diferentes fases: en una etapa muy temprana, o de *proliferación focal*, se presentan melanocitos solitarios en la capa de células basales de la epidermis, sin pleomorfismo, lo que dificulta el diagnóstico histopatológico. En la fase *in situ*, algunos melanocitos solitarios se extienden horizontalmente a lo largo de la capa basal y desarrollan atipias nucleares con cambios de hipercromatismo y pleomorfismo. Algunos melanocitos atípicos ascienden a la capa espinosa y otros forman en la capa basal pequeños nidos de tamaños y formas variables; en esta etapa ya es posible hacer el diagnóstico histopatológico. En la *fase de crecimiento radial* los melanocitos atípicos se extienden a toda la epidermis y forman nidos de tamaños y formas variables, confluentes y mal delimitados que pueden también rodear los folículos pilosos y los conductos ecrinos. En las fases *in situ* y de *crecimiento radial* puede no haber metástasis puesto que las células neoplásicas no han desarrollado la capacidad de invasión sistémica. Finalmente, en la *fase de crecimiento vertical* las células neoplásicas tienen gran capacidad de invasión vascular y linfática y conforman grandes nódulos en la dermis. Las características histopatológicas del MLA incluyen: acantosis, elongación de la red de crestas, melanocitos atípicos dispuestos en forma de nidos en toda la epidermis (patrón *pagetoide*), con abundantes gránulos de melanina en la capa córnea y proliferación lentiginosa de los melanocitos.^{2,22} (Figura n.º 2).

Si es difícil el diagnóstico con la tinción básica de hematoxilina eosina, se recomienda hacer estudios inmunohistoquímicos para definir la estirpe celular que origina la lesión; tales estudios incluyen, entre otros: HMB-45, proteína S-100 y enolasa neuronal específica.^{2,17}

El índice descrito en 1970 por Ronald Breslow (índice de Breslow) es el factor más importante en cuanto a la tasa de supervivencia y al tratamiento de este tumor; se refiere a la profundidad de invasión. Para que sea útil se debe medir desde la parte más superficial de la capa granular de la epidermis, o



Figura n.º 1. Melanoma lentiginoso acral. Se observa una masa plantar ulcerada, con intensa pigmentación. Hay también un nódulo pigmentado en el centro del arco plantar (metástasis en tránsito). (Fotografía del archivo de la Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia).



Figura n.º 3. Dermoscopia en un caso de MLA. Se observa la disposición del pigmento en las crestas de los dermatoglifos: patrón paralelo de la cresta (Fotografía del archivo de la Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia)

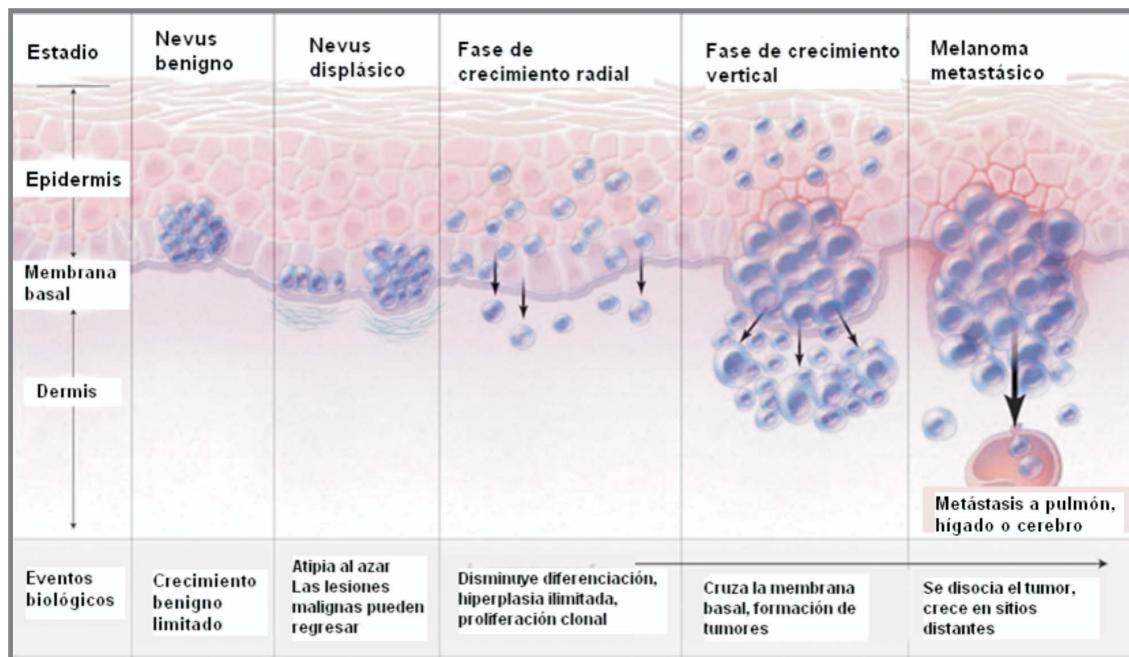


Figura n.º 2. Fases de crecimiento del MM*

*Adaptado de la referencia n.º 3

desde la base de la úlcera si el tumor está ulcerado, hasta el punto más profundo de invasión en la dermis.³²

Se acepta que las lesiones con un índice de Breslow menor de 0,75 mm tienen bajo riesgo de recurrir y la tasa de supervivencia a 10 años de los pacientes que las presentan es del 96%; el 75% se encuentran en la fase de crecimiento radial y el riesgo de metástasis es del 10%.^{22,27,32}

Los MM con índice de Breslow de 0,76 a 1,5 mm son de riesgo intermedio bajo; las tasas de supervivencia a 5 y 10 años son, respectivamente, 91 y 83%. Las lesiones entre 1,6 y 3,99 mm son de riesgo intermedio alto, con tasas de supervivencia de 73 y 59% a los 5 y 10 años, respectivamente. Si la lesión tiene un índice de Breslow de 4 mm o más, se considera que su riesgo de recurrencia es alto, y los pacientes tienen 58% de probabilidad de supervivencia a los 5 años y 29% a los 10 años.^{27,32}

El nivel de invasión de Clark fue descrito por Wallace Clark en 1967; se refiere al alcance microscópico de la invasión tumoral. El nivel I se limita a la epidermis (*tumor in situ*). El nivel II invade la dermis papilar (microinvasión). El nivel III rellena la dermis papilar y alcanza la unión con la dermis reticular (fase vertical). El nivel IV invade la dermis reticular y tiene capacidad de infiltración tisular y a distancia. En el nivel V la neoplasia infiltra el tejido celular subcutáneo.^{2,32}

Aunque se ha afirmado que los niveles de invasión de Clark pueden tener relación con el pronóstico y la tasa de supervivencia, se acepta en general que para esos propósitos es mejor el índice de Breslow. Algunos protocolos recomiendan la evaluación complementaria aplicando tanto el nivel de invasión de Clark como el índice de Breslow para definir los estadios de gravedad (AJCC, *American Joint Committe on Cancer*).^{2,32}

EVALUACIÓN DERMATOSCÓPICA DEL MM Y EL MLA

La dermatoscopia es una técnica no invasiva, útil en el diagnóstico diferencial de las lesiones melanocíticas. Se hace con un instrumento óptico

llamado dermatoscopio; para hacer el examen se aplica un líquido sobre la piel (alcohol, aceite mineral o agua) de modo que se evite el reflejo de la superficie y se vuelva translúcida la capa córnea, mejorando así la visualización de la epidermis, la unión dermoepidérmica y la dermis superficial. Con buen entrenamiento y experiencia, se pueden hacer diagnósticos acertados en un 70-95% de las lesiones pigmentarias.^{2,33,34}

Los siguientes son los hallazgos dermatoscópicos del MLA: el patrón paralelo de la cresta, el patrón multicomponente, la presencia de proyecciones irregulares, la finalización brusca del pigmento y la presencia de colores, puntos y glóbulos múltiples e irregulares.³⁴ El patrón paralelo de la cresta (Figura n.º 3) es el hallazgo que ofrece mayor precisión para el diagnóstico de MLA, especialmente cuando el índice de Breslow está por debajo de 1,5 mm; en el MLA con índice de Breslow mayor de 1,5 mm el hallazgo más notorio es la pigmentación difusa con puntos y glóbulos irregulares y velo azul blanquecino.^{35,36}

Las aplicaciones más importantes de la dermatoscopia son: la distinción entre los estadios precoces del melanoma *in situ* y lesiones benignas, el seguimiento de nevos melanocíticos atípicos y en el síndrome de nevos displásicos familiares.^{24,36,37} También permite el diagnóstico de otras lesiones pigmentadas no melanocíticas como la queratosis seborreica, el carcinoma basocelular pigmentado y las proliferaciones vasculares.^{2,33}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Clínicamente el diagnóstico diferencial del MM incluye varias enfermedades: carcinoma basocelular pigmentado, nevos azules, nevos melanocíticos displásicos y dermatofibroma. Para el MLA es importante hacer la diferenciación con el llamado *talón negro* que corresponde a hematomas y hemorragias subcórneas. En el diagnóstico diferencial del MLA subungueal se incluyen: hematomas, lesiones melanocíticas benignas,

granuloma piógeno, paroniquia persistente y onicomicosis.^{18,31,36,38}

Histológicamente el MM se diferencia de los nevos porque las células del primero son de mayor tamaño, presentan pleomorfismo, hipercromatismo y nucléolos prominentes; además, crecen formando nidos poco cohesivos y no presentan signos de maduración de los melanocitos.³⁹ Los marcadores inmunohistoquímicos contribuyen al diagnóstico de los tumores mal diferenciados.

EVALUACIÓN DE LAS METÁSTASIS GANGLIONARES

Se denomina ganglio centinela al primer ganglio linfático que recibe metástasis de un tumor primario. Se acepta que este ganglio es el factor pronóstico independiente más importante y tiene gran utilidad para orientar el tratamiento del paciente. Se debe hacer biopsia de todas las lesiones de más de 1 mm de profundidad,^{17,40} de las que tienen menos de 1 mm con nivel de invasión de Clark por encima de IV, y de las ulceradas. Pero no es procedente hacerla en pacientes con enfermedades concomitantes (antecedente de infarto miocárdico, enfermedades cardíacas o pulmonares), ni en pacientes a quienes se les han hecho disecciones amplias y colgajos durante la resección inicial del tumor porque se ha alterado el drenaje linfático.⁴¹

Al observar micrometástasis histológicas en el ganglio centinela, se hace linfadenectomía, al igual que cuando se encuentran ganglios palpables con biopsia positiva, en lesiones con profundidad mayor de 4 mm y en el estadio IV. Por su alta tasa de morbilidad no se hace linfadenectomía a todas las lesiones.¹

La frecuencia de un ganglio centinela positivo es más alta en los pacientes de menor edad: 23,1% por debajo de los 60 años y 12% en los mayores de esa edad.⁴²

El número de ganglios metastásicos tiene un valor pronóstico independiente. La tasa de supervivencia a 5 años es del 69% en los pacientes con melanoma no ulcerado y una metástasis oculta solitaria, y del 13% en los que tienen melanoma ulcerado y cuatro o

más metástasis ganglionares confirmadas en la linfadenectomía.² Los pacientes con metástasis ganglionares tienen una probabilidad mayor del 50% de tener metástasis extranodales, las cuales se asocian con una alta tasa de mortalidad.¹⁷

ESTADIFICACIÓN DEL MM

La AJCC introdujo en el año 2002 un nuevo sistema de estadificación tumor- ganglios-metástasis (TNM) con las siguientes modificaciones:²

- 1) El grado del espesor tumoral: T1: hasta de 1 mm. T2: 1,01-2 mm. T3: 2,01-4 mm. T4: más de 4 mm.
- 2) El principal determinante de la T es el espesor tumoral medido en milímetros; el nivel de invasión de Clark solo se utiliza para definir mejor los melanomas T1, así: T1A: sin ulceración y con nivel de invasión de Clark II/III. T1B: con ulceración y nivel de invasión de Clark IV/V.
- 3) La ulceración microscópica se incorpora como un factor pronóstico fundamental del tumor primario.
- 4) La recidiva local, las micrometástasis y las metástasis en tránsito se clasifican ahora en conjunto como enfermedad regional estadio III porque su pronóstico es similar.
- 5) El tamaño de los ganglios linfáticos deja de tener valor pronóstico y se sustituye por el número total de ganglios afectados: N1: 1 ganglio. N2: 2-3 ganglios. N3: 4 o más ganglios metastásicos, ganglios agregados o metástasis en tránsito/ satélites con ganglios metastásicos.
- 6) En el sistema TNM, los pacientes con LDH elevada se clasifican como M1C, pues se considera que tienen una metástasis visceral a distancia.
- 7) La localización de las metástasis a distancia tiene utilidad en el pronóstico. Los estadios de acuerdo con las metástasis se definen así: M1A: metástasis en piel distante, subcutáneas o ganglionares, con LDH normal. M1B: metástasis a pulmón, con LDH normal. M1C: todas las demás metástasis a distancia con LDH normal o elevada.² En la tabla n.^o 3 se resume la clasificación TNM.

Tabla n.º 3. Clasificación TNM del melanoma maligno

Clasificación T	Espesor	Ulceración
T1	Hasta de 1,0 mm	A: sin ulceración y nivel II/III B: con ulceración y nivel IV/V
T2	1,01-2,0 mm	A: sin ulceración B: con ulceración
T3	2,01-4,0 mm	A: sin ulceración B: con ulceración
Clasificación N	Número de ganglios metastásicos	Tipo de afectación ganglionar
N1	1 ganglio	A: micrometástasis* B: macrometástasis**
N2	2-3 ganglios	A: micrometástasis* B: macrometástasis**
N3	4 o más ganglios metastásicos o metástasis en tránsito, sin ganglios metastásicos	
Clasificación M	Localización	LDH sérica
M1A	Piel distante, subcutáneas o ganglionares	Normal
M1B	Metástasis pulmonares	Normal
M1C	Otras metástasis viscerales. Cualquier metástasis a distancia	Normal o elevada

* Micrometástasis: se definen mediante el estudio de la biopsia del ganglio centinela o de la linfadenectomía electiva.

** Macrometástasis: se definen como las metástasis linfáticas clínicamente detectables y que se confirman mediante la linfadenectomía terapéutica, y las que muestran afectación extracapsular macroscópica.

TRATAMIENTO

El tratamiento del melanoma es fundamentalmente quirúrgico centrado en la lesión primaria y en el territorio ganglionar de drenaje.²⁸ Se requieren excisiones amplias del tumor o del sitio de la biopsia. La amplitud de la excisión depende de la profundidad de invasión del melanoma. El melanoma *in situ*, a pesar de no invadir ni dar metástasis, es capaz de

recurrir localmente por lo que se recomienda dejar un margen de 0,5 cm. Para los demás tumores las recomendaciones en cuanto al margen que se debe dejar, según el índice de Breslow, son como sigue: menores de 1 mm, dejar un margen de 1 cm; entre 1-4 mm (espesor intermedio): hacer una excisión con margen de 2 cm, si es anatómicamente posible; mayores de 4 mm: excisión con un margen entre 2-3 cm.^{2,27,41} Estos criterios son igualmente válidos para los melanomas plantares y palmares. La mayoría de las lesiones plantares son de gran tamaño, con una superficie de hasta 13,3 cm² en la población negra (1,8 veces más que lo encontrado en la población blanca).²⁸ Si es posible, se debe respetar una porción del talón o un cojinete de la superficie plantar, así como de fascia sobre los extensores la cual servirá de base para un injerto de piel. En la localización del MLA en la piel de un dedo se debe plantear la amputación, respetando siempre el principio oncológico de resección, es decir, extirmando el tumor y su territorio linfático con un amplio margen de tejidos normales contiguos, en todas direcciones, con el objetivo de disminuir el riesgo de recidivas locales. Se debe conservar la mayor porción posible del dedo para optimizar su función, especialmente la del pulgar. En el caso de este, si la lesión se encuentra localizada en la matriz ungual y es pequeña, se puede plantear la amputación interfalángica. En los otros dedos se debe amputar a nivel de la articulación interfalángica proximal.¹⁷ Para el caso de melanoma en un artejo, está indicada la amputación total del mismo en la unión metatarsofalángica lo que, generalmente, no causa ninguna limitación. Si se trata de MLA en una unión interdigital de las manos o los pies, es importante clasificarlo de acuerdo con el riesgo alto o bajo de recurrencia que presente. En los casos de bajo riesgo (*in situ*), es apropiada la excisión con injerto de piel; para los de alto riesgo (invasores), se deberá hacer una amputación del dedo y de todo el metatarsiano.¹⁷ Para los melanomas subungueales la excisión ampliada casi siempre lleva a la amputación desde la articulación interfalángica distal.⁴³

RADIOTERAPIA

Está indicada en las siguientes circunstancias: tratamiento paliativo de las metástasis cerebrales, dolor secundario a metástasis óseas, compresión medular y control local de la enfermedad cutánea.^{1,2,44,45}

INTERFERÓN ALFA

Está aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (*US Food and Drug Administration*). Mejora el período libre de recaídas en un 20-30% de los pacientes con tumores en los estadios IIB, IIC y III.^{1,36} Sin embargo, se ha demostrado poca actividad antitumoral en los melanomas metastáticos en estadio IV, en los que el porcentaje de respuesta global es de 10-15%, independientemente de la dosis.⁴⁶

En cuanto a la tasa de supervivencia de los pacientes tratados con interferón alfa, las evidencias son controversiales: algunos autores han informado mejoría de la supervivencia por encima de 10 años mientras que en otros estudios no se ha demostrado ese efecto.^{41,47,48}

FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores asociados a peor pronóstico son los siguientes: índice de Breslow mayor de 1 mm, ulceración y edad avanzada,⁴⁹ MM localizados en el tronco, cabeza y cuello, metástasis ganglionares palpables, macrometástasis y metástasis viscerales. Además, los hombres con tumores en estadio I/II tienen menor tasa de supervivencia que las mujeres.^{2,50,51}

SUPERVIVENCIA

El 80% de los MM se diagnostican en el estadio I y la tasa de supervivencia a 5 años es de 98,5%. Dicha tasa disminuye a 65,2% cuando el diagnóstico se hace en el estadio II y a 15,3% en el estadio III.¹⁰

SEGUIMIENTO

Es de gran importancia hacer un buen seguimiento clínico y de laboratorio en los pacientes afectados⁵² por los riesgos de un segundo melanoma (3,4-4,3%), una recidiva local (3,8%) o metástasis del tumor original. Se recomienda hacer el seguimiento en los primeros cinco años de acuerdo con el índice de Breslow, así: cada seis meses para las lesiones menores de 1 mm (estadio I), cada tres meses para las de 1 mm o más (estadios II y III); a los pacientes con lesiones en estadio IV se les programa el seguimiento en forma individualizada.⁴⁷ Despues de los cinco años el seguimiento se hace 1-2 veces al año; el seguimiento debe incluir: anamnesis, examen físico, radiografía de toráx y exámenes de laboratorio (hemoleucograma, LDH, fosfatasa alcalina y aminotransferasas).^{2,15}

Las manifestaciones de las metástasis dependen del lugar afectado: si son pulmonares se pueden presentar tos seca, hemoptisis, disnea (secundaria a la invasión parenquimatosa); las del sistema nervioso central se expresan variablemente según el área invadida: cefaleas, crisis epilépticas, trastornos de la conducta o parálisis de pares craneanos. Si las lesiones son medulares se hallan trastornos motores, sensitivos o vegetativos agudos. Las manifestaciones clínicas de las metástasis óseas son tardías e inespecíficas: dolor óseo y fracturas patológicas.

La aparición de anemia microcítica sin causa aparente puede deberse a pérdidas microscópicas de sangre en la luz del tubo digestivo como consecuencia de metástasis a la mucosa gástrica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gaviria J, Niño C. Melanoma: actualización en su enfoque y tratamiento. Universitas Médicas 2005; 46: 82-93.
2. Nestle FO, Halpern AC. Neoplasms of the skin: Melanoma. En: Bologna J, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. Dermatology, 2^a ed. Madrid: Mosby; 2008. pp. 1745-1769.
3. Miller AJ, Mihm MC. Mechanisms of disease: Melanoma. N Engl J Med 2006; 355: 51-65.

4. Desmond RA, Soong SJ. Epidemiology of malignant melanoma. *Surg Clin N Am* 2003; 83: 1-29.
5. Gloster HM Jr, Neal K. Skin cancer in skin of color. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 741-760.
6. GLOBOCAN 2002 database: summary table by cancer [en línea]. 2002 Disponibles en: <http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/table2.asp?cancer=110®ion=99&sex=1&sort=1&submit> y <http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/table2.asp?cancer=132®ion=99&sex=2&sort=1&submit=Execute> Consultados el 24 de octubre de 2008.
7. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Public-Use Data Fast Stats (1975-2004 y 2001-2005) Bethesda (MD): National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch; based on the SEER data November 2006 submission. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/ Consultado el 27 de octubre de 2008
8. Villegas MP, Jaramillo F. Comportamiento clínico, epidemiológico e histológico del melanoma maligno en el Departamento de Caldas (Colombia). *Rev Soc Col Dermatol* 1999; 7: 192-196.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Guidelines for Treatment of Cancer by Site: Melanoma V.2.2007 [en línea], 2007 [citado 12 enero 2008]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf Consultado el 24 de octubre de 2008
10. Pardo C, Murillo R, Piñeros M, Castro MA. Casos nuevos de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia, 2002. *Rev Col Cancerol* 2003; 7: 4-19.
11. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico 2005. Disponible en: http://www.inccancerologia.gov.co/documentos/3_27_2007_1_54_36_PM_Anuario%202005.pdf Consultado el 24 de octubre de 2008
12. Dirección Seccional de Salud de Antioquia, Registro Nacional de Cáncer de Antioquia, Morbimortalidad por cáncer años 2000-2006. [en línea] Sep 2007, [citado en enero 2008]. Disponible en World Wide Web: <http://www.dssa.gov.co/htm/regca.htm>
13. Nova J, Sánchez G, Porras L. Cáncer de piel: perfil epidemiológico de un centro de referencia en Colombia 2003-2005. *Revista de Salud Pública* 2007; 9: 595-601.
14. RPCC registro poblacional de cáncer de Cali. Disponible en: http://www.mdconsult.com/das/book/body/107559845-3/760359680/1195/172.html#4-u1.0-B0-323-01319-8..50024-8—cesec47_2793 Consultado el 27 de octubre de 2008
15. Habif TP. Malignant Melanoma. En: Habif TP ed. *Clinical Dermatology*, 4^a ed. Edinburgh: Mosby; 2004, cap 22. Text with continually update online reference, [en línea] 2004 [citado 12 enero 2008]. Disponible en http://www.mdconsult.com/das/book/body/107559845-3/760359680/1195/172.html#4-u1.0-B0-323-01319-8..50024-8—cesec47_2793 Consultado el 24 de octubre de 2008
16. Ruiz A, Kuznitzky R, Cuestas E, Mainardi C, Albertini R, Borello A, et al. Risk factors for cutaneous melanoma: case-control study in Cordoba, Argentina. *Medicina (Buenos Aires)*. [en línea]. Nov./Dec. 2004, vol. 64, n.º 6 [citado 13 mayo 2008], p. 504-508. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802005000600004&script=sci_arttext Consultado el 24 de octubre de 2008
17. Reed RJ. New concepts in surgical pathology of the skin. En: Hartmann W, Kay S, Reed RJ, eds. *Histopathology*. New York: John Wiley; 1976: 27-147.
18. Ferri FF. Melanoma. En: Ferri's Clinical Advisor, 10^a ed. Philadelphia: Mosby Press, An Imprint of Elsevier [en línea] 2008 [citado en enero 2008]. Disponible en: http://www.mdconsult.com/das/book/body/107559845-6/760367161/1701/358.html#4-u1.0-B978-0-323-04134-8..50016-1—subchapter12_7677 Consultado el 24 de octubre de 2008
19. Bastian BC, Kashani-Sabet M, Hamm H, Godfrey T, Moore DH, II, Bröcker EB. Gene amplifications characterize acral melanoma and permit the detection of occult tumor cells in the surrounding skin. *Cancer Res* 2000; 60: 1968-1973.
20. Chana JS, Grover R, Wilson GD, Hudson DA, Forders M, Sanders R, et al. An analysis of p16 tumour suppressor gene expresion in acral lentiginous melanoma. *Br J Plast Surg* 2000; 53: 46-50.
21. Zhang XJ, Yang S, Gao M. Pigmentary disorders in China. *Dermatol Clin* 2007; 25: 439-447.
22. Takata M, Saida T. Early cancers of the skin: clinical, histopathological, and molecular characteristics. *Int J Clin Oncol* 2005; 10: 391-397.
23. Zapata AG. La regulación del ciclo celular: modelos experimentales sencillos que resultan en premios Nobel. *Anal Real Acad Farm* 2001; 67: 1-14.
24. Yamaura M, Takata M, Miyazaki, Saida T. Specific dermoscopy patterns and amplifications of the Cyclin D1 gene to define histopathologically unrecognizable early lesions of acral melanoma in situ. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1413-1418.

25. Arrington JH III, Reed RJ. Plantar lentiginous melanoma. A distinct variant of human cutaneous melanoma. Am J Clin Pathol 1977; 1: 131-143.
26. Asín-Llorca M, Bañuls-Roca J, Berrocal-Jaime A, Giménez-Climent J, González-Nebreda M, Guillén-Barona C, et al. Guía de prevención y tratamiento del melanoma. España: Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana; 2006.
27. García MP, Calofree G. Melanoma cutáneo. Quirón Medicina y Cirugía 2002; 2: 5-20.
28. Hudson DA, Krige JE, Stubbings H. Plantar melanoma: Results of treatment in three population groups. Surgery 1998; 124: 877-882.
29. Puig S, Carrera C, Malvehy J, Zaballos P. Criterios dermatoscópicos para el diagnóstico del melanoma. Med Cutan Iber Lat Am 2004; 32: 3-17.
30. Rodríguez M, Acosta ML. Melanoniquia longitudinal. A propósito de un caso. Rev Cent Dermatol Pascua 2000; 9: 117-119.
31. Swetter SM. Dermatological perspectives of malignant melanoma. Surg Clin N Am 2003; 83: 77-95.
32. Chalela T. Melanoma cutáneo: de la epidemiología a la quimioterapia. Universitas Médica 2007; 48: 129-150.
33. Braun RP, Rabinovitz HS, Oliviero M, Kopf AW, Saurat JH. Dermoscopy of pigmented skin lesions. J Am Acad Dermatol 2005; 52: 109-121.
34. Malvehy J, Puig S. Dermoscopic patterns in benign volar melanocytic lesions in patients with atypical mole syndrome. Arch Dermatol 2004; 140: 538-544.
35. Altamura D, Altobelti E, Micantonio T, Picolo, Pérez K. Dermoscopic patterns of acral melanocytic nevi and melanomas in white populations in central Italy. Arch Dermatol 2006; 142: 1123-1128.
36. Giorgi V, Sestini S, Massi D, Lotti T. Melanocytic aggregation in the skin: diagnostic clues from lentigines to melanoma. Dermatol Clin 2007; 25: 303-320.
37. Bauer J, Blum A, Strohhacker U, Garbe C. Surveillance of patients at high risk for cutaneous malignant melanoma using digital dermoscopy. Br J Dermatol 2005; 152: 87-92.
38. Soon SL, Solomon AR Jr, Papadopoulos D, Murray DR, McAlpine B, Washington CV. Acral lentiginous melanoma mimicking benign disease: the Emory experience. J Am Acad Dermatol 2003; 48: 183-188.
39. Murphy GF. Enfermedades de la piel. En: Robbins SL, Cotran RS, Kumar V, Collins T, eds. Manual de Patología Estructural y Funcional, 6^a ed. Madrid: McGraw Hill; 2000. p. 634.
40. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2006; 355: 1307-1317.
41. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. N Engl J Med 2004; 351: 998-1012.
42. McMasters KM. What's new in surgical oncology. J Am Coll Surg 2005; 200: 937-945.
43. Zettersten E, Shaikh L, Ramirez R, Kashani-Sabet M. Prognostic factors in primary cutaneous melanoma. Surg Clin N Am 2003; 83: 61-75.
44. Legha SS. Current therapy for malignant melanoma. Semin Oncol 1989; 1: 34-44.
45. Mendenhall WM, Amdur RJ, Grobmyer SR, George TJ Jr, Werning JW, Hochwald SN, et al. Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma. Cancer 2008; 112: 1189-1196.
46. Eggermont A. El papel del alfa-interferón en melanoma maligno aún está por definirse. Eur J Cancer 2002; 2: 56-62.
47. Garbe C, Eigenthaler TK. Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006. Melanoma Res 2007; 17: 117-127.
48. Rager EJ, Bridgerford EP, Ollila DW. Cutaneous melanoma: Update on prevention, screening, diagnosis and treatment. Am Fam Physician 2005; 72: 269-276.
49. Chao C, Martin RC II, Ross MI, Reintgen DS, Edwards MJ, Noyes RD, et al. Correlation between prognostic factors and increasing age in melanoma. Ann Surg Oncol 2004; 11: 236-237.
50. Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Goydos JS, Beitsch PD, et al. Gender-related differences in outcome for melanoma patients. Ann Surg 2006; 243: 693-698; discussion 698-700.
51. Bonilla E. Lesiones melanocíticas en el pie. Diagnóstico diferencial. [en línea]. El peu 2004; 24 (3) [citado 2008 mayo 13]; 129-139. Disponible en World Wide Web: http://www.nexusediciones.com/pdf/peu2004_3/pe-24-3-002.pdf
52. Casariego ZJ, Baudo JE. Trabajo de revisión: melanoma. Avances en Periodoncia. 2004; 16: 157-177. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852004000300004&lng=es&nrm=iso Consultado el 27 de octubre de 2008