

MELANOMAS DE CABEZA Y CUELLO. UN TEMA SIEMPRE POLÉMICO (PARTE I)

Oswaldo González Aguilar* MAAC FACS

DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA "MARÍA CURIE", BUENOS AIRES, ARGENTINA

RESUMEN

Antecedentes: La extensa cobertura cutánea de la cabeza y el cuello, hace que el 25-35% de los melanomas asiente en esa región. Su incidencia es 4-6/1 000 000 habitantes/año. De ellos, más del 90% se diagnostica en estructuras visibles, por lo que un tratamiento exitoso, es cosméticamente difícil y a veces imposible de alcanzar. Los mucosos representan 1-7% de todos los melanomas y de éstos, solo el 55% corresponde a cabeza y cuello. Su incidencia es estimada en 0.2/100 000 habitantes/año. Entre los oculares, los uveales son los más frecuentes, seguidos de los conjuntivales. El manejo es multidisciplinario, por lo que existen diferentes controversias en torno a su diagnóstico y tratamiento.

Objetivo: Descubrir factores de riesgo de recurrencia y supervivencia en una serie que analiza en conjunto melanomas cutáneos y no cutáneos de cabeza y cuello en un período de 16 años.

Diseño: Retrospectivo, observacional y de revisión bibliográfica.

Lugar de aplicación: Hospital Público de atención terciaria.

Población: 157/309 pertenecían al género femenino, con una relación 1.03/1 respecto al masculino. La edad media fue 61.23 años (21-93). Casi el 82% correspondió a melanomas cutáneos y el resto a no cutáneos. Algo más de la mitad de los melanomas se hallaban en la cara, seguidos en menor proporción por los extracutáneos, los de cuero cabelludo, cuello y pabellón auricular. Entre los 253 cutáneos, hubo predominio de los extensivos superficiales, seguidos de los nodulares y los léntigo maligno melanoma. Entre los cutáneos, 112 pacientes eran de espesor intermedio, 93 fino y 48 grueso. El sitio dominante entre los mucosos fue el paladar con 39.2% y senos paranasales con 16%. Los oculares con 24/56 representaron el 42.8% de los extracutáneos. De estos últimos, 19 eran uveales y 5 conjuntivales. La mayoría de la muestra -152- correspondía a Estadio III, seguido por los de Estadios I en 85 pacientes y II en 72.

Métodos: La extensión de la cirugía fue solo local con margen suficiente en ¾ partes -230- pacientes de la muestra total y extendida a estructuras vecinas en 79. En los no cutáneos, fue variable desde la simple resección local en 23.2%, a la enucleación ocular en 25%, exenteración orbitaria en 9%, maxilectomía superior en 35.7%, resección craneofacial en 3 y amputación nasal en 1. En igual proporción, los pacientes recibieron o no vaciamiento cervical, 50.2 vs 49.8%. Como tratamiento adyuvante 61.5% recibieron quimioterapia y 6.1% radioterapia. El seguimiento medio de la muestra fue 50 meses (1- 120).

Resultados: La morbilidad quirúrgica de la serie en su conjunto resultó 13.2% y la mortalidad 0.003%. Un total de 120/309 -38.8%- pacientes desarrollaron recurrencias. La mitad de las recidivas se presentaron antes de los 19 meses. A los 24 meses se había producido el 58,3% de las recidivas. El análisis multivariado, demostró que el sitio conservó significación estadística en favor de la cara y en detrimento del cuero cabelludo. Al cierre de la observación se habían producido 155 muertes, resultando una supervivencia global del 58% a 10 años y libre de enfermedad del 52%. Independiente en los no cutáneos, 41/56 -73.2%- pacientes habían fallecido, 35/41 -85.3%- de ellos por causa específica y el resto por causa ajena. En el análisis multivariado solo el sitio, el espesor y el estadio conservaron significación estadística.

Conclusiones: Son diferentes para los melanomas cutáneos y no cutáneos. La supervivencia global fue del 58% a 10 años y libre de enfermedad del 52%. En el análisis multivariado, solo el sitio, el espesor y el estadio conservaron significación estadística. Al analizar independientemente los melanomas no cutáneos, la morbilidad operatoria resultó del 51.7% y la mortalidad 1.7%. El 67.8% de los pacientes desarrolló recurrencias dentro de los 5 años y el 95% falleció, en igual período. Urgen nuevos paradigmas de tratamiento para la enfermedad extracutánea, cuya evolución no se ha modificado sustancialmente en los últimos 20 años a diferencia de lo ocurrido con los cutáneos.

Palabras Claves: Melanoma de cabeza y cuello. Melanomas mucosos. Supervivencia y recurrencia.

ABSTRACT

Background: Extension of cutaneous cover of head and neck is cause that 25-35% of all melanoma appear in that body area. Incidence is about 4-6/1 000 000/year. More of 90% is diagnosed in visible areas of head and neck, then, success treatment is sometimes difficult and in other impossible to access. Mucous melanomas are 1-7% of all melanomas and 55% of them are placed in head and neck. Estimation of its incidence is about 0.2/100 000/year. Between ocular melanomas, uveals one are most frequent followed by conjunctival ones. Management is incumbent of different Specialities. That is the reason why it results a polemic and controversial issue.

Objective: To Discovery risk factors of survival and relapse in one serie which analyse all cutaneous and extracutaneous melanomas of head and neck in a period of 16 years.

Design: Retrospective, observational and bibliographic revision.

Setting: Public Hospital of tertiary care.

Population: 157/309 were female patients with 1.03/1 rate to male. Middle age was 61.23 (21-93) years old. Near 82% were cutaneous melanomas and the rest non-cutaneous. Most than a half were localized at the face followed in less proportion by extra-cutaneous, sculp, neck and auricular. In 253 cutaneous, 99 were superficial spreading were dominant, followed by nodular and lentigo maligno melanoma. 112 of them were of intermediate thickness, 93 thin and 48 thick. In mucosal melanomas, palate was the site of election with 39.2%, paranasal sinuses with 16%. Ocular melanomas represent 42.8% of extracutaneous melanomas. 19 of them were uveal and 5 conjunctival. Most of the sample -185- belonged to III stage, followed by 85 in stage I and 72 in stage II.

Methods: Extension of surgery was local with free margin in 230 patients of all the sample and extended to near tissues in 79. In non-cutaneous melanomas, surgery varied from local resection in 13/56 -23.2% patients, ocular enucleation in 25%, orbit exenteration in 9%, maxilectomy in 35.7%, craniofacial resection in 3 and nasal amputation in 1. In same proportion, patients received cervical dissection -50.2 vs 49.8%. 61.5% received adjuvant chemotherapy and 6.1% radiotherapy. Mean follow-up of the sample was 50 (1-120) months.

Results: Surgical morbidity was 13.2% and mortality 0.003%. 120/309 -38.8%- patients developed recurrences. At 24 months, 58.3% of recurrences had been diagnosed. In multivariate analysis, only the localization in the face was sttiscally significant against those localized in the sculp. At close of observation 155 patients were dead. Overall survival at 10 years was 58% and free of disease 52%. In non-cutaneous melanomas, 41/56 -73.2%- patients were dead, 35/41 -85.3%- of them for specific cause and the rest for other diseases. In multivariate analysis, only the site, the thickness and stage were statically significant.

Conclusions: They were different for cutaneous and non-cutaneous. At close of observation overall survival was 58% at 10 years and free of disease of 52% in the same interval of time. In the multivariate analysis only the site, thickness and stage were statically significant. In the analysis of only non-cutaneous melanomas, surgical morbidity was 51.7% and mortality 1.7%. 67.8% of all non-cutaneous melanomas developed recurrences before 5 years and 95% of them was dead in same interval of time. New paradigms of treatment for extracutaneous disease are urgently needed for a disease which outcome sustantially has no changed in the last 20 years, different what happened in cutaneous melanomas.

Key words: Head and neck melanoma. Mucosal melanoma. Survival and recurrence.

Rev. Argent. Cirug., 2013;104(2): 65-75

Recibido el 15 de mayo de 2013 Aceptado el 10 de junio de 2013

NINGÚN CONFLICTO DE INTERESES QUE DECLARAR

* Profesor Titular Consulto de Cirugía. UBA | Director de la Carrera de Especialistas de Cabeza y Cuello. UBA.

Correo Electrónico: cabezaycuellocurie@gmail.com

Introducción

El cáncer de piel es la forma más frecuente de neoplasia maligna, alcanzando un tercio del total. En EEUU se producen 1 000 000 de nuevos cánceres cutáneos al año, representando la mitad de todos los cánceres diagnosticados. Entre ellos, los más frecuentes son los basocelulares con el 75%, seguidos por los epidermoides y en mucha menor proporción los melanomas^{cit. 46}.

Por su vecindad a la órbita, algunos de ellos crean en su evolución, el riesgo de invadirla, extendiendo la cirugía a estructuras óseas y tejidos vecinos, desde el seno maxilar por abajo, a la fosa cerebral anterior por arriba, comprometiendo la calidad de vida, el reintegro social y laboral de estos enfermos. A pesar de ello, esto ocurre en solo el 10% de los basocelulares y en el 15% de los escamosos, pero llega al 55% en los melanomas⁴⁶⁻⁷¹⁻¹⁰³.

Este último es un tumor maligno, que se desarrolla a partir de células melanocíticas derivadas de la cresta neural⁷³. Primariamente compromete la piel, aunque también se localiza en revestimientos mucosos y en el ojo.

La bibliografía es pródiga en frases que dan sentido a la condición controversial de su manejo: *“El melanoma es un tumor variado en su clínica y que requiere una conducta a veces difícil de esquematizar”*; *“No hay quizá ninguna célula que compita con el melanocito en diversidad, fascinación y misterio”* y *“El melanoma cutáneo de cabeza y cuello es pronosticamente enigmático”*, decían Yoel¹⁴⁰, Conley²⁸ y Wanebo¹³⁵ respectivamente.

Se estiman en 160 000 los nuevos casos con melanomas al año en el mundo entero, de los cuales casi 70 000 se diagnostican en EEUU⁵³.

De 1973 a 2008 se ha duplicado su incidencia. En EEUU, 1/ 1500 habitantes adquiriría un melanoma en 1930, ascendiendo a 1/90 a comienzos del 2000 y 9 años después a 1/75⁶⁰⁻⁸⁴, con una tasa anual de crecimiento del 4%, siendo superada solo por el cáncer de pulmón en la mujer. Actualmente se producen 3-5/ 100 000 habitantes/año en los países mediterráneos, 10-14 en Europa Central, 12-20 en los países nórdicos y 20-25 en EEUU. En este último país, se ubica en el 6º lugar de las neoplasias malignas entre las mujeres y en el 5º entre los hombres⁴⁻⁴¹⁻⁴²⁻⁴³⁻⁵³.

A diferencia de China, India, Japón y Singapur que tienen la más baja tasa de melanomas <0.5 casos/100 000 habitantes/año, Australia y Nueva Zelanda son los países con mayor incidencia del mundo, 50-60/ 100 000 habitantes/año. En 2002 llegó a ser el 4º cáncer más diagnosticado y el 7º causante de muerte⁴.

Es infrecuente en poblaciones de origen afro-americano, en las cuales, el 50% de los melanomas son subungueales, de las palmas de las

manos y de las plantas de los pies. Por el contrario, menos del 10% tienen esa localización en la población blanca⁸¹.

En Argentina, sólo 2 Registros de cáncer de base poblacional, uno de Concordia y otro de Bahía Blanca, han presentado resultados aceptados, por la Agencia Internacional de Investigaciones en Cáncer (IARC, Lyon). Dichos registros, son los únicos que suministran datos parciales de incidencia hasta el presente²⁷.

La extensa cobertura cutánea de la cabeza y el cuello, hace que el 25-35% de los melanomas asiente en esa región⁴⁹. De ellos, el 60% se diagnostica en la mejilla, el 26% en el cuero cabelludo, el 9% en pabellón auricular y el 4% en la nariz, estructuras todas muy visibles, por lo que un tratamiento exitoso, es cosméticamente difícil y a veces imposible de alcanzar⁵³. Entre los sitios mencionados, el pabellón auricular tiene una connotación particular por tratarse de una estructura cartilaginosa anfractuosa, finamente tapizada interna y externamente por piel, lo cual determina que no siempre haya correlación entre la biología del tumor y los criterios terapéuticos a aplicar.

Los mucosos representan en algunas series 1-7% de todos ellos y tienden por lo menos en determinadas áreas geográficas, a descender¹¹. El National Cancer Database registra 84 836 melanomas de todo el cuerpo, de los cuales, solo el 1.3% son de origen mucoso y de éstos solo el 55% corresponde a cabeza y cuello^{80:106}. Su incidencia es estimada en 0.2/100 000 habitantes/año¹⁰⁴. Un metaanálisis realizado a fines del siglo pasado reunía apenas 163 pacientes publicados¹⁶, pero en 2002 ya había cerca de 1000¹⁰⁵. De ellos, 60% ocurren en la región rinosinusal y el resto en cavidad bucal.

Entre los oculares, los uveales son los más frecuentes, seguidos de los conjuntivales. Su incidencia es en Occidente de 4-6/1 000 000 habitantes/año. El 90% de ellos se desarrolla en coroides, 7% en los cuerpos ciliares y 3% en el iris. Los conjuntivales representan 1/ 20-40 uveales con una incidencia de 0.1- 0.3/ 1 000 000 habitantes/año²⁶.

No obstante su incremento, la mortalidad no crece en igual proporción⁴. Es responsable del 90% de las muertes por cáncer de piel, estimada en 2-3/ 100 000 pacientes/año, siendo algo mayor en hombres que en mujeres^{34,81}.

En nuestro país se encontró que la tasa cruda de mortalidad en el período 1985-1989, para ambos sexos fue de 0,7 defunciones/ 100 000 personas, por año, correspondiendo a 1081 muertes/año. El número de defunciones y la tasa de mortalidad aumentaron gradualmente, llegando para el período 2000-2004 a un promedio de 2471 muertes/año, con una tasa de 1,3 defunciones /100 000 personas con variaciones entre jurisdicciones. Así, la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y el Chaco tuvieron las tasas más altas del

país 3,3 y 1,6/100 000 respectivamente para los hombres y 1,9 y 1,2/100 000 para las mujeres, mientras Tucumán y Salta presentaron tasas mucho menores, 0,4/100 000 para los varones y mujeres en ambas jurisdicciones²⁷.

Por lo tanto, a través de las últimas décadas, la enfermedad ha dejado de ser casual para convertirse en un problema más de la salud pública, no ya solo en lugares como Australia y Nueva Zelanda, sino en todo el mundo occidental.

Más complejos resultan aún los desarrollados en las mucosas, meninges, conjuntiva y úvea. La condición hereditaria de la enfermedad es poligénica. Hasta el 5-10% aparecen en familias propensas a los melanomas. Pero dejando de lado dichos factores y otros constitucionales, la gran mayoría se produce por factores exógenos como la exposición a la radiación ultravioleta.

De allí que el conocimiento de los factores predisponentes y de riesgo, las lesiones pigmentadas premalignas y el diagnóstico temprano son esenciales, porque de ellos depende la evolución y curación de la enfermedad.

El estado inmunológico de los pacientes juega un papel esencial en el curso de la enfermedad, como lo demuestran diversos ejemplos de regresión espontánea.

Por consiguiente, el manejo de los melanomas involucra a dermatólogos, cirujanos, oncólogos clínicos, radioterapeutas, patólogos, genetistas, inmunólogos, imagenólogos y equipos de cuidados paliativos, todo lo cual, genera diferentes controversias y polémicas sobre la patología, el diagnóstico y la forma de tratar esta enfermedad.

Anatomía patológica

Interesan discutir a) cómo debe tomarse y procesar el material a estudiar, b) el contenido que deben tener los informes y c) los beneficios que aporta la inmunohistoquímica.

En principio, toda lesión pigmentada sospechosa de ser un melanoma, debe ser biopsiada preferentemente en forma excisional. El margen de 1-3cm es suficiente y representa la mejor manera de efectuar una biopsia. Resecciones más amplias se desaconsejan en lesiones ampliamente sospechosas y sujetas a posterior investigación del ganglio centinela, por la interferencia que crea la cicatriz operatoria en los conductos linfáticos⁴⁻⁹⁵. El riesgo de diseminación queda descartado y la resección diferida de un melanoma no influye adversamente en la evolución.

Tanto el afeitado de la lesión como el "punch" no son recomendados. El primero no permite definir bien el espesor de la lesión y el nivel de invasión. La biopsia incisional en cambio, puede justificarse cuando la sospecha es baja o la biopsia excisional resulta no aconsejable por el sitio o la extensión^{76,121}. Está demostrado que esta prácti-

ca no facilita el desarrollo de metástasis ni perjudica el pronóstico de la enfermedad^{4,77}.

El estudio histopatológico debe realizarse siempre en diferido, y primariamente con Hematoxilina-Eosina. Si resulta dudoso o negativo, debe ir seguido de inmunomarcación con proteína S-100, HMB 45, NKIC3 y Mart-1. El 1° de estos marcadores tiene una sensibilidad del 100% y es mayor a la asignada para los otros³²⁰. Eventualmente se puede investigar la mutación de C-KIT o BRAF. Hoy día se sabe, que entre el 30-60% de los melanomas tiene mutado el gen BRAF, por sustitución de 1 valina por 1 glutamina en el aminoácido 600 y que un tercio de los mucosos sobreexpresa el receptor kinasa c-kit vs el 5% de los cutáneos³⁶.

El estudio histopatológico debe incluir una descripción macro y microscópica, precisando dimensión en mm, contorno, perfil, pigmentación y bordes, según se detalla a continuación^{4,43}.

El espesor es el más poderoso factor pronóstico de la enfermedad y no puede estar ausente en ningún informe. El área de cabeza y cuello por ser altamente visible, es de diagnóstico más temprano y por lo tanto, resultan ser más finos que los de áreas menos expuestas.

El nivel de invasión igualmente debe incluirse en todos los informes, pero especialmente cuando el espesor es < 1mm. No obstante, ha sido reemplazado en la 7° Edición del AJCC para subclassificar las lesiones pT1 y T1a-b. Los niveles de Clark IV y V son referidos como un criterio terciario en casos T1b sin ulceración o si el recuento mitótico no puede ser determinado. Por lo tanto, debe ser informado por constituir la base para sobrestadificar las lesiones T1. La distinción entre T1a-b es de importancia clínica, ya que AJCC recomienda el estudio del ganglio centinela para lesiones T1b y superiores.

Tanto el Clark como el Breslow no se tienen en cuenta en los mucosos, pero existe la conveniencia de establecer en el estadio I, niveles de invasión según sea nula o mínima, involucre la lámina propia, o alcance al hueso o cartílago¹⁰⁹.

La ulceración es 1 de 4 variables que con mayor certeza predicen las metástasis óseas y viscerales. Se define como la ausencia epidérmica completa córnea y basal, depósito de fibrina y desaparición o hiperplasia de epidermis vecina.

La fase de crecimiento en que se halla el melanoma es fundamental. Las lesiones comienzan por un progresivo crecimiento radial en la piel -melanoma "in situ"-, período en el cual, la capacidad de dar metástasis es casi nula y la resección representa la curación de la enfermedad. Iniciada la fase de crecimiento vertical, el riesgo de metástasis se eleva. El índice mitótico ha pasado a ser el segundo factor más significativo del pronóstico luego del espesor. Se prefiere expresarlo por mm² más que por el promedio alcanzado en campos de alto poder, dada la diferencia que poseen los distin-

tos microscopios¹¹⁸. El recuento $\geq 1/\text{mm}^2$ en el denominado "hot spot" de la fase de crecimiento vertical, tiene alto significado de pronóstico adverso.

La identificación de áreas de invasión linfocelular y el neurotropismo propio de los desmoplásicos, son también de considerable valor pronóstico y predicen recurrencias locales. El primero de ellos también viene siendo reconocido desde fines del siglo pasado, como un factor pronóstico independiente de supervivencia^{25,126}.

Los ganglios centinela identificados mediante linfocintigrafía deben colocarse en formol por 24 hs para que decaiga previamente su radioactividad.

La evaluación histológica, debe realizarse mediante por lo menos 10 cortes, dependiendo del diámetro del ganglio a estudiar. No es recomendable la congelación. Algunos estudios⁶⁴ elevan del 5 al 12% los hallazgos positivos en el estudio diferido y de la reciente comunicación del Memorial Sloan Kettering¹¹⁶ surge que solo el 50% de los estudios por congelación arrojan resultados positivos.

Si el examen es dudoso o negativo con Hematoxilina-Eosina, debe continuar al igual que con el primario, mediante marcadores inmunohistoquímicos S-100, HMB45, MART-1, NKIC3 y Melan-A. Este último es un buen marcador de melanocitos pero generalmente no lo expresan las células fusiformes y el melanoma desmoplásico. La aplicación de inmunomarcación a los ganglios centinela ha demostrado desde hace tiempo, que incrementa más del 10% los índices de positividad¹⁴¹.

En la década del 90 comienzan a aparecer trabajos que destacan los beneficios de la reacción en cadena de la polimerasa transcripta reversa (RT-PCR), en el diagnóstico de las micrometástasis no detectadas por la metodología señalada^{136,137}. Hoy se sabe, que mientras la tinción con Hematoxilina-Eosina permite detectar 1 célula metastásica en 10 000 células normales, la RT-PCR es capaz de detectar 1/1 000 000. Su uso habitual permitiría predecir los E I-II con alto riesgo de dar metástasis. El método elevaría entre 10-20% la tasa de certeza diagnóstica⁷¹. Por lo tanto, el ideal es que los informes surjan de patólogos entrenados en esta patología.

Clínica

En la génesis de la enfermedad intervienen el fototipo, factores externos y genéticos.

Se requiere entonces analizar las controversias en torno a) los factores de riesgo, b) los grupos de riesgo, c) las lesiones precursoras de la enfermedad, d) el diagnóstico diferencial con las lesiones pigmentadas benignas, e) los signos que hacen sospechar un melanoma y f) la estadificación.

a) Factores de riesgo

Se sabe con certeza, que la radiación ultravioleta (UV) es el principal factor ambiental, capaz de producir cáncer de piel. Su efecto cancerígeno está ligado a la longitud de onda a través de todo su espectro A, B y C, la cual posee la máxima potencia de inducción, al producir daño estructural en el ADN celular y las consiguientes mutaciones. La radiación A tiene mayor protagonismo en el envejecimiento y arrugas de la piel, aunque también a largo plazo puede producir cáncer. La B (280-320 nm) es la más peligrosa por causar el daño directo del ADN y la C es inofensiva por no penetrar en la atmósfera con el sol. El daño del ADN celular comienza por la formación de dímeros de pirimidina, generalmente de timina, que acortan la distancia normal del enlace, generando una deformación de la cadena. Dicho daño es proporcional al tiempo de exposición al sol, el momento del día, la edad de la persona y la protección que se utilice. No obstante, resulta difícil de explicar la aparición de melanomas en áreas no expuestas a la radiación solar, como las plantas de los pies, palmas de las manos, región subungueal o mucosas. El índice UV solar (IUV) es una manera sencilla de medir la intensidad de la radiación UV en la superficie terrestre y un indicador de su capacidad de producir lesiones cutáneas benignas y malignas.

No obstante, algunos grupos australianos¹³⁸, reconocen caminos diferentes de producción. Los pacientes con melanomas de cabeza y cuello comparados con los del tronco, son significativamente menos propensos a tener >60 nevos, pero más propensos a tener >20 queratosis solares. Es decir que la prevalencia de nevos y queratosis solar es diferente en enfermos con melanomas de cabeza y cuello o del tronco, concluyendo que los melanomas se desarrollan por caminos diferentes, uno asociado a la proliferación melanocítica y otro a la exposición crónica a la luz solar.

Por otra parte, la enfermedad familiar es poligenética. Si bien se sabe que los genes involucrados son congénitos, se conocen varias mutaciones genéticas transmisibles como el gen CDKN2A del receptor de la melanocortina 1 (MCR1) y la de los genes MAP kinasa entre otros. Muchos de ellos, participan en la enfermedad familiar y esporádica, el melanoma múltiple y la susceptibilidad a otros tumores no cutáneos, debido a la resistencia que oponen a la apoptosis.

Se conocen actualmente más de 600 genes relacionados directa o indirectamente a la patogenia de los melanomas, que interactúan de manera compleja y producen una acumulación secuencial de alteraciones, que conducen al desarrollo tumoral. Los diferentes subtipos clínicos de melanoma, sitios afectados y grupos raciales tienen su propio perfil de mutaciones genéticas.

Se describen actualmente 2 grandes grupos de genes:

a) de *alta prevalencia y baja penetración* como el MCR 1 con bajo riesgo de adquirir la enfermedad y b) de *baja prevalencia y alta penetrancia* como el CDKN2A y el CDK4.

El MCR1 es altamente polimorfo y de él existen más de 100 copias alélicas. Se halla presente en el 70% de la población. Se localiza en el cromosoma 9p21 y es el de mayor riesgo relativo. Siempre se hereda en forma autosómica dominante con penetrancia variable. Tiene 3 exones 1-2-3. Para la génesis tumoral se requiere la pérdida de los 2 alelos materno y paterno, o la pérdida de uno y mutación del restante. El resultado es la afectación de una o ambas proteínas. Dicha mutación debe sospecharse en hombres, melanoma familiar, primarios múltiples antes de los 40 años, antecedente personal o familiar de cáncer de páncreas o de mama.

Los genes CDK4A y CCND1 son mucho menos frecuentes que el anterior, pero se han descrito en algunos grupos familiares¹¹⁹. Sería un evento inicial en el desarrollo de melanomas acrales y mucosos.

La vía MAP kinasa (mitogen activated protein kinasa) es una cascada de señales de trasducción, que incluye a BRAF- NRAS- MEK (mitogen-activated-kinases) y a ERK (extracellular-related kinases). Esta vía interviene en la proliferación, la supervivencia y la invasión celular y está activada en el melanoma. Las mutaciones de los diferentes componentes de esta vía, varían según el subtipo clínico del melanoma.

RAF es un protooncogen con 3 isoformas: A-RAF, B-RAF y C-RAF. BRAF es una proteína kinasa que fosforila la proteína MEK, activa las señales de ERK y es el oncogen más frecuentemente mutado en cáncer, incluyendo el melanoma en el 50% de los casos. Dicha mutación es en la mayoría de los casos, la sustitución de una glutamina por una valina en la posición 600 de la proteína. La resistencia de BRAF a su inhibición, es uno de los problemas, aún no del todo resueltos, para su aplicación en la práctica médica¹²². Los melanomas asociados a mutación de BRAF tienen predilección por áreas expuestas al sol en forma intermitente pero intensa, así como personas < 40 años con gran número de nevos. Predominan en los extensivos superficiales y nodulares. En cambio, en los mucosos, tiene bajo índice de mutación. RAS está mutado en el 25-50% de los melanomas pero también en nevos. Por lo tanto, la sola mutación de RAS no es suficiente para la transformación maligna. NRAS se halla en el 95% de los melanomas familiares y en el 26% de los esporádicos y BRAS, en el 70% de los familiares y en el 82% de los nevos. Algunos estudios⁵⁵ demostraron hace tiempo, que las mutaciones de RAS ocurren preferentemente en el codón 61, en el 28% de las

áreas crónicamente expuestas al sol, en el 18% de las zonas intermitentemente expuestas y en el 28% de las no expuestas. El 31% de los melanomas de cabeza y cuello y el 11% de los de tronco tienen mutación de N- RAS, comparado con el 7% de los de las mucosas. Estos resultados explican la acción de la luz ultravioleta sobre la piel humana.

b) Grupos de riesgo

Lo integran pacientes con historia familiar de melanomas, portadores de por lo menos 1 melanoma previamente diagnosticado, nevos satélites, gran cantidad de nevos comunes, atípicos, congénitos o displásicos, que ven incrementada su pigmentación en su curso evolutivo.

De acuerdo a ello, se reconocen 2 grupos¹¹³. Uno moderado, 8-10 veces de mayor riesgo que la población general, constituido por personas que ya han sufrido un melanoma ó portan gran cantidad de nevos comunes, algunos de los cuales son atípicos. Otro grupo es de riesgo 100 veces mayor y lo componen personas con nevus congénitos, atípicos o displásicos y con historia familiar de melanoma.

Existen varias condiciones que favorecen el desarrollo de melanomas:

- a) Una persona que sufre o ha sufrido un cáncer de piel, cualquiera sea su estirpe histológica, tiene mayor riesgo de sufrir otro.
- b) El número de lunares en el cuerpo favorece el desarrollo de melanomas, especialmente cuando son >6mm.
- c) Constituyen el principal grupo de riesgo por la dificultad de controlar las quemaduras graves. Debe tenerse en cuenta que los rayos UV son acumulativos.
- d) Las quemaduras repetidas aún con intervalos extensos, son otro factor de riesgo importante. Esto ocurre en personas que toman sol solo en vacaciones.
- e) Los oficios y profesiones que se cumplen al aire libre, tienen mayor riesgo que otras,
- f) El sistema inmune tiene un papel destacado en el desarrollo de cáncer cutáneo, además de ser más agresivo y de mayor morbimortalidad, de acuerdo al tipo y dosis de droga utilizada. Los pacientes trasplantados son ejemplo de ello.

Las Guías Australiana y Americana^{3,96} por igual sugieren la vigilancia activa de las personas de alto riesgo promoviendo la protección solar y el autoexamen.

Sin embargo, el punto se halla en franca controversia en vista de los resultados alcanzados. La US Preventive Service Taskforce¹³¹ no ha podido hallar recomendaciones a favor o en contra de dicha vigilancia habitual. A su vez, el Australian

Cancer Council y el Royal Australian College^{18,128,129} coinciden en no recomendar dicha práctica.

c) Lesiones precursoras de la enfermedad

Los nevos constituyen las lesiones pigmentadas más frecuentes de la economía, pudiendo ser adquiridos o congénitos. La pigmentación de los lunares al igual que la de la piel aumenta con el embarazo y en general con las sucesivas etapas de la vida¹⁰⁸.

Sus portadores integran grupos de riesgo cuando son múltiples y miden más de 6 mm. Los primeros son de la unión, compuestos o intradérmicos. Ulteriores subclasificaciones identifican al nevo de Unna, Miescher, Clark y de Spitz. Entre los congénitos, existen algunos con alta predisposición a producir melanomas: el nevo displásico, el nevo congénito gigante, el melanocítico y en menor proporción, el xeroderma pigmentoso. El nevo de Ota es capaz de desarrollar melanomas oculares, aunque en menor proporción que glaucoma.

El primero de ellos posee criterios histopatológicos mayores, como la proliferación de nevomelanocitos atípicos, 3 niveles más allá de todo componente dérmico nevocelular, patrón lentiginoso o epitelioide y menores como fibrosis de la membrana basal o eosinofilia concéntrica, neovascularización, respuesta inflamatoria y fusión de niveles.

Los nevos melanocíticos congénitos son divididos en pequeños, medianos o grandes de acuerdo a su diámetro <1.5 cm, 1.5- 19.9 cm y >20 cm respectivamente. Los primeros y segundos pueden ser precursores de melanomas en la vida adulta, pero no hay estudios que cuantifiquen ese riesgo. En cambio en los grandes, el riesgo es elevado. El mayor riesgo aparece antes de los 10 años y es mayor aún antes de los 5, con una frecuencia del 2-5%. Se calcula que 1/20 000 recién nacidos tienen un nevo gigante y su transformación maligna, varía del 2-20%⁴.

En el pasado, los nevos de Spitz no eran diagnosticados como melanomas, si no se producía una recurrencia local. Sin embargo, Sofia Spitz pudo demostrar que muchas de estas lesiones, tenían elementos semejantes a los melanomas, pero eran de un comportamiento benévolo. Así, mientras en el pasado se subdiagnosticaban los melanomas, en la actualidad hay una tendencia a sobrediagnosticarlos. Dado el problema que el nevo de Spitz crea a los patólogos, se aconseja que el diagnóstico sea realizado por especialistas con extrema experiencia en el tema.

Los melanomas uveales pueden originarse también primariamente o como degeneración de un nevo preexistente. El 6% de la población tiene nevus coroideos, de los cuales 1/5000 desarrollarán un melanoma. La pigmentación naranja,

la sintomatología visual y la proximidad al nervio óptico son todos factores de riesgo. Todas las lesiones pigmentadas de cualquier sitio de la economía, incluso de las mucosas, deben ser objeto de observación.

d) Diagnóstico diferencial con las lesiones pigmentadas benignas

Al margen de las señaladas, existen diversas lesiones dermoepidérmicas que simulan ser sospechosas. Su mejor conocimiento evita confusiones imprevisibles y angustiantes para el paciente y su entorno. Las verrugas seborreicas, los carcinomas basocelulares melanizados y algunos angiomas circunscriptos, son algunas de las varias que se presentan en la clínica dermatológica.

e) Signos que ayudan a sospechar un melanoma

Es común definir los signos de sospecha bajo 5 características: **Asimetría**, **Bordes irregulares**, **Color heterogéneo**, **Dinámica** ó evolución del color y **Elevación** ó tamaño, conformando la regla **ABCDE**.

El reconocimiento de 7 puntos sobre los cambios que puede sufrir una lesión pigmentada de la piel, es básica para alertar a la población general sobre la posibilidad de desarrollo de un melanoma, principalmente en los postpúberes. No existen cambios significativos de las mismas durante el embarazo, por lo tanto, deben seguirse las normas diseñadas para el resto de la población.

Los cambios del tamaño, la forma y la irregularidad del color son considerados mayores. No menos importantes son los llamados menores, entre los que se destacan el diámetro mayor a 7 mm, la inflamación, el exudado y los cambios de sensibilidad.

Las lesiones con alguno de los signos mayores o por lo menos 3 de los menores, deben hacer sospechar en un melanoma y ser enviada a biopsia con el correspondiente estudio histológico. Resulta ésta la forma más segura de curar un melanoma.

La espectrofotometría de todas las lesiones pigmentadas de la piel, ha contribuido sobremanera en el diagnóstico de las lesiones malignas, siguiendo la regla **ABCDE** ya mencionada¹³.

La historia clínica debe indicar por lo tanto, el tipo de piel, la presencia de múltiples >30 nevus simples o ≥3 nevus atípicos, historia familiar de melanomas y antecedentes de exposición al sol sin protección.

La dermatoscopia ha contribuido también en gran medida a acertar el diagnóstico de los melanomas. Mientras la sensibilidad diagnóstica de un dermatólogo entrenado es del 70%, con dermatoscopia se eleva al 89% y la especificidad al 79%⁴³.

Las variedades cutáneas más frecuentes de la región, según su grado de malignidad de menor a mayor, son el léntigo maligno melanoma, el extensivo superficial y el nodular. El 1º se desarrolla luego de varios años, a partir de un melanoma "in situ", casi exclusivamente en persona de edad avanzada y en áreas expuestas al sol. Representa más del 10% de los melanomas de la región. Se expresa como una mácula pardusca, redondeada u oval, que aumenta excéntricamente de tamaño lentamente hasta adquirir 7 cm de diámetro mayor y contorno poco definido.

La Guía Australiana y Neocelandesa⁴ distingue el léntigo maligno "in situ", peca melanocítica de Hutchinson o melanosis precancerosa de Dubreuih, término tradicionalmente utilizado para lesiones maculares pigmentadas atípicas, propias de personas longevas con piel severamente fotodañada, del léntigo maligno invasor, también llamado léntigo maligno melanoma, el extensivo superficial y el nodular, todas ellas invasoras. Para algunos, léntigo maligno de Hutchinson es sinónimo de melanoma "in situ". Otros refieren distintas fases que van del melanoma precursor al melanoma "in situ". El diagnóstico entre ambos se sugiere por la clínica y la dermatoscopia, pero se confirma solo por la histología. Cabe destacar que el componente "in situ" a menudo se extiende más allá del melanoma invasor, lo que obliga al tratamiento de ambos conjuntamente.

El extensivo superficial, representa el 50%, tiene un desarrollo intraepidérmico radial o fase de crecimiento superficial, con aspecto inicial de una mácula sobrelevada e irregular, evolucionando a una placa de variados colores y eventuales áreas pálidas de regresión. Dichos cambios pueden durar desde pocos meses a muchos años. Ocasionalmente puede desarrollarse algún sector de crecimiento vertical.

Finalmente el nodular representa algo más del 30%, es el de peor evolución por su marcada y temprana tendencia a diseminarse por vía linfática y hemática. Se trata de una lesión exofítica de color oscuro uniforme, a menudo erosiva o sangrante, de escaso crecimiento horizontal, rápida evolución vertical y tendencia a ulcerarse.

Completan el espectro, un porcentaje variado de amelanóticos, polipoides, de células "en globo"⁵⁸ y desmoplásticos. Estos últimos constituyen el 1-3% del total, se diagnostican en personas longevas, se hallan asociados a menudo con el léntigo maligno melanoma, son generalmente amelanóticos y se presentan con neutrotropismo positivo en el 75% de los casos, pese a lo cual, la supervivencia global no es diferente que la del resto de los melanomas. Cuando se los estratifica por espesor, parecen tener mejor pronóstico que las variantes no desmoplásticas¹²³.

La evaluación clínica inicial varía según el paciente sea de bajo o alto riesgo. En los primeros

puede omitirse la estadificación a distancia y obviarse las imágenes. De cualquier forma todos los enfermos deben atravesar por pasos comunes:

- a) dermatoscopia para definir las diferencias de pigmentación,
- b) evaluación corporal completa para descartar otros melanomas y determinar si existe drenaje linfático a los ganglios de la región,
- c) ecografía de la región cervicoparotidea en lesiones > 1mm de espesor,
- d) biopsia,
- e) investigación del ganglio centinela en melanomas de 1-4 mm de espesor con cuello negativo.

Un melanoma puede recurrir localmente, entendiéndose por tal, a la que aparece dentro de los 5 cm de la cicatriz de resección primaria.

Aproximadamente el 85% de los melanomas se presenta con cuello clínicamente negativo, 10% con metástasis ganglionares y el resto con diseminación a distancia. En los primeros el pronóstico depende del Breslow, el Clark y la presencia/ausencia de ulceración, en los segundos, si se trata de micro o macrometástasis y en los últimos del órgano afectado. Los casos favorables tienen una supervivencia del 85-90% a 10 años⁴⁴.

Aquellos melanomas diseminados al cuello, pueden aparecer de diferentes formas:

- a) micrometástasis reconocidas por biopsia del ganglio centinela, como contrapartida de las macrometástasis, que son clínicamente evidentes,
- b) metástasis satélite cuando se halla a <2 cm del primario, como recurrencia tras la resección inicial o progresión luego de una resección con margen inadecuado,
- c) metástasis en tránsito ≥ 2 cm entre el sitio del primario y la 1º estación ganglionar y
- d) como metástasis regional convencional.

Los enfermos portadores de micrometástasis tienen 30-70% de supervivencia a 10 años, aquellos con lesiones satélites o metástasis en tránsito 30-50% y los portadores de macrometástasis 20-40%. En presencia de metástasis a distancia, la supervivencia es menor a 1 año⁴⁴.

La edad de aparición de los melanomas es variable, aunque la mayoría se diagnostica en la edad media de la vida, sin diferencias de géneros.

Los melanomas en personas menores de 18 años son poco frecuentes predominando en varones adolescentes y resultando el extensivo superficial el subtipo más común. Según algunas series⁵⁴ Fisher, se caracterizan por tener igual supervivencia que en el resto de la población, pero menor período libre de enfermedad. En Escocia, se calcula en el 1% de todos los melanomas⁹³. En

Australia, solo 7 casos se diagnosticaban por debajo de los 10 años de edad en 2001, 12-14 por debajo de los 14 y 37 por debajo de los 19⁴.

El género masculino ha sido mencionado como de peor pronóstico que el femenino, aunque el tema no es aceptado en todas las series de la literatura. The Sunbelt Melanoma Trial¹⁷ prueba en los hombres, mayor tendencia al diagnóstico después de los 60 años, que los melanomas sean más gruesos y hallarse en mayor proporción ulcerados, todo lo cual influye en el pronóstico como surge de lo antes mencionado.

Por otro lado, se hallan las formas mucosas que constituyen por su mayor agresividad, un capítulo aparte dentro de los melanomas de cabeza y cuello. Se presentan como formaciones tumorales generalmente sangrantes.

Igualmente los melanomas oculares tienen una clínica particular dependiente del tamaño y localización del tumor. Entre los métodos auxiliares de diagnóstico, corresponde citar la biomicroscopía ultrasónica, la fluoresceinoangiografía y el estudio microvascular con verde indocianina, todo ello como complemento de la TAC y la RNM, hasta llegar a la biopsia propiamente dicha, aunque ésta a veces resulta innecesaria. Lo que no debe faltar

es la investigación a distancia por imágenes.

Finalmente, en el 10-20% de los casos, puede producirse la regresión total del primario y la enfermedad se llega a diagnosticar por sus metástasis, ya sean regionales o a distancia. En mayor proporción algunos melanomas regresan solo parcialmente. Este subgrupo de melanomas tendría mejor pronóstico que aquellos en que el primario se hace evidente clínicamente.

f) Estadificación

El análisis de 17 600 pacientes portadores de melanoma y la validación por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en 2001 dio origen a la versión final que se aplicó hasta hace 3 años. En ella se contemplaban el espesor, nivel de invasión, presencia de ulceración, número de ganglios positivos, micro y macrometástasis, metástasis en tránsito, satélites, sitio de las metástasis a distancia, compromiso ganglionar subcapsular y nivel de LDH. Es decir, se trataba de una estadificación preferentemente clínica y patológica que aún se aplica en diferentes Guías Tablas III-1^{8,9}.

Las imágenes en pacientes asintomáticos con melanomas de espesor ≤ 1 mm -IA, no se jus-

TABLA III - 1
AJCC/UICC 2001

Estadio	(pT)	(N)	(M)
0	In situ	No	No
IA	<1.0 mm, no ulcerado	No	No
IB	≤ 1.0 mm ulcerado o Clark IV-V 1.01–2.0 mm, no ulcerado	No	No
		No	No
IIA	1.01–2.0mm ulcerado 2.01–4.0 mm, no ulcerado	No	No
		No	No
IIB	2.01–4.0 mm ulcerado >4.0 mm, no ulcerado	No	No
		No	No
IIC	>4.0mm ulcerado	No	No
IIIA	Cualquier espesor no ulcerado	Micro mts	No
IIIB	Cualquier espesor ulcerado Cualquier espesor no ulcerado Cualquier espesor \pm ulcerado	Micro mts	No
		≤ 3 macro mt no, pero mts en tránsito ó satélites	No
			No
IIIC	Cualquier espesor ulcerado Cualquier espesor \pm ulcerado	≤ 3 macro mts	No
		≥ 4 macro mts o compromiso gangl. subcapsular o mts satelites o en tránsito c/ compromiso ganglionar	No
IV			1) Piel, tej. subcutáneo g. linf. Dist. 2) Pulmón 3) Otros sitios / LDH elevada

tificarían para estadificar la enfermedad. Tanto en éste como en el IIA, la tasa de verdaderos positivos es baja y la de falsos positivos alta¹¹³. Ello coincide con lo establecido en las Guías de NCCN v. 4^{95,96} y las de la National Institutes of Health (NIH) Consensus⁹⁸.

En cambio los enfermos de intermedio y alto riesgo \geq E IIB, deben estadificarse mediante radiografía de tórax, ecografía, pantomografía, resonancia magnética, Pet Scan, hepatograma, dehidrogenasa láctica (LDH) y hemograma completo. La radiografía de tórax tiene poca especificidad para estadificar la enfermedad a distancia. Menos del 1% de las lesiones sospechosas terminan siendo verdaderas metástasis. La ecografía es más útil que la palpación en el diagnóstico de adenopatías cervicales con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 74%, pero es menos específica que la investigación del ganglio centinela, porque solo puede detectar ganglios >4.5 mm. Sin embargo, series importantes de la bibliografía¹², demostraron que más del 90% de las adenopatías sospechosas por ecografía, son histológicamente confirmadas.

A su vez el Pet Scan no supera a la investigación del ganglio centinela, cuando se trata de diagnosticar adenopatías metastásicas. Tanto la TAC como la RNM, los test de sangre periférica y LDH sérica, no tienen aplicación para estadificar la enfermedad asintomática. Su mayor aplicación se halla en los EIII-IV.

Los "screenings" de marcadores moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa reversa -RT-PCR- para identificar ácido ribonucleico mensajero de la tirosinasa -mRNA-, es a tener en cuenta para el estadio y en el diagnóstico de las recurrencias.

No se justifican actualmente los centeologramas. Algunos intentos realizados en solo 3 enfermos con Tc⁹⁹ Mibi no tuvieron continuidad y han sido dejados de lado por procedimientos más modernos. Los óseos, solo se requieren si la sintomatología lo sugiere.

A partir de 2009, la AJCC ha introducido algunos cambios. Se incorpora la tasa de mitosis como factor pronóstico. Se elimina el Clark como criterio primario para definir el subgrupo T1b. En pacientes con enfermedad localizada, el espesor tumoral, la tasa de mitosis y la ulceración constituyeron los factores de pronóstico más relevantes. En pacientes con enfermedad ganglionar, la categoría N fue definida por el número de ganglios afectados, la carga tumoral y la ulceración del tumor primario.

A efectos de estadificación todos los pacientes con compromiso microscópico ganglionar se clasifican como estadio III, incluyendo las metástasis diagnosticadas por inmunohistoquímica. Las micrometástasis se diagnostican luego de la biopsia del ganglio centinela. Las macrometástasis son definidas como metástasis ganglionares clínicamente detectables y confirmadas histológicamente.

La elevación de la LDH sérica es un factor independiente y de alto valor predictivo de supervivencia en pacientes con estadio IV.

En pacientes con metástasis sin evidencia de tumor primario es difícil asignar un estadio determinado. Si la metástasis es ganglionar o dérmica localizada se puede presumir que el primario es regional (estadio III); toda otra localización metastásica debería ser clasificada como Estadio IV Tabla III-2-3-4-5²⁷.

TABLA III - 2

Clasificación	Espesor (mm)	Ulceración-Mitosis
T0	No aplicable	No aplicable
Tis	No aplicable	No aplicable
T1	Igual o menor 1	a – Sin ulceración y mitosis $< 1/mm^2$ b – Con ulceración o mitosis $\geq 1/mm^2$
T2	1,01 – 2,00	a – Sin ulceración b – Con ulceración
T3	2,01 – 4	a – Sin ulceración b – Con ulceración
T4	$> 4,00$	a – Sin ulceración b – Con ulceración

La estadificación clínica incluye microestadificación del melanoma primario y la evaluación clínica y radiológica para detección de metástasis. Por convención, se determina luego de la excisión completa del melanoma primario y la evaluación clínica de metástasis regionales y a distancia.

La estadificación patológica incluye microestadificación del melanoma primario e información patológica de compromiso linfático regio-

nal luego de linfadenectomía parcial (ej: biopsia de ganglio centinela) o completa. Pacientes con estadio patológico 0 o IA no requieren evaluación patológica de sus ganglios linfáticos.

Los melanomas no cutáneos se estadifican en EI, II y III, según se halle localizada la lesión, tenga diseminación regional o a distancia respectivamente.

TABLA III - 3

N	Número de ganglios	Carga tumoral ganglionar
N0	0	No aplicable
N1	1	a – Micrometástasis b – Macrometástasis
N2	2 – 3	a – Micrometástasis b – Macrometástasis c – Metástasis en tránsito satelitosis sin ganglios metastáticos
N3	4 + ganglios metastáticos o adheridos entre si o metástasis en tránsito con ganglios mts	

TABLA III - 4

M	Sitio	LDH Serica
M0	Sin metástasis a distancia	No aplicable
M1a	Cutáneo a distancia – subcutáneo ganglionar	Normal
M1b	Pulmonar	Normal
M1c	Cualquier otro sitio visceral	Normal
	Cualquier metástasis a distancia	Elevado

TABLA III - 5

Estadios del melanoma cutáneo

Estadios clínicos				Estadios patológicos			
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	No	Mo	0	Tis	No	Mo
IA	T1a	No	Mo	IA	T1a	No	Mo
IB	T1b T2a	No	Mo	IB	T1b T2a	No No	Mo
IIA	T2b T3a	No	Mo	IIA	T2b T3a	No	Mo
IIB	T3b T4a	No	Mo	IIB	T3b T4a	No	Mo
IIC	T4b	No	Mo	IIC	T4b	No	Mo
III	cualquier T	N1 N2 N3	Mo	IIIA	T1-4a	N1a N2a	Mo
				IIIB	T1-4b T1-4b T1-4a T1-4a T1-4a	N1a N2a N1b N2b N2c	Mo
				IIIC	T1-4b T1-4b T1-4b cualquier T	N1b N2b N2c N3	Mo
IV	cualquier T	cualquier N	M1	IV	cualquier T	Cualquier N	M1

Nota: Las referencias bibliográficas figuran en la parte II en la próxima publicación.

Agradecimiento a los Dres.

David O. Simkin MAAC, Daniel E. Delgado Marín MAAC, Cristian Martelletti MAAC, Diego Lerner MAAC y Adriana Mingione MAAC, por su desinteresada colaboración.