

MELANOMA

Prof. Dr. Mario F. Bruno

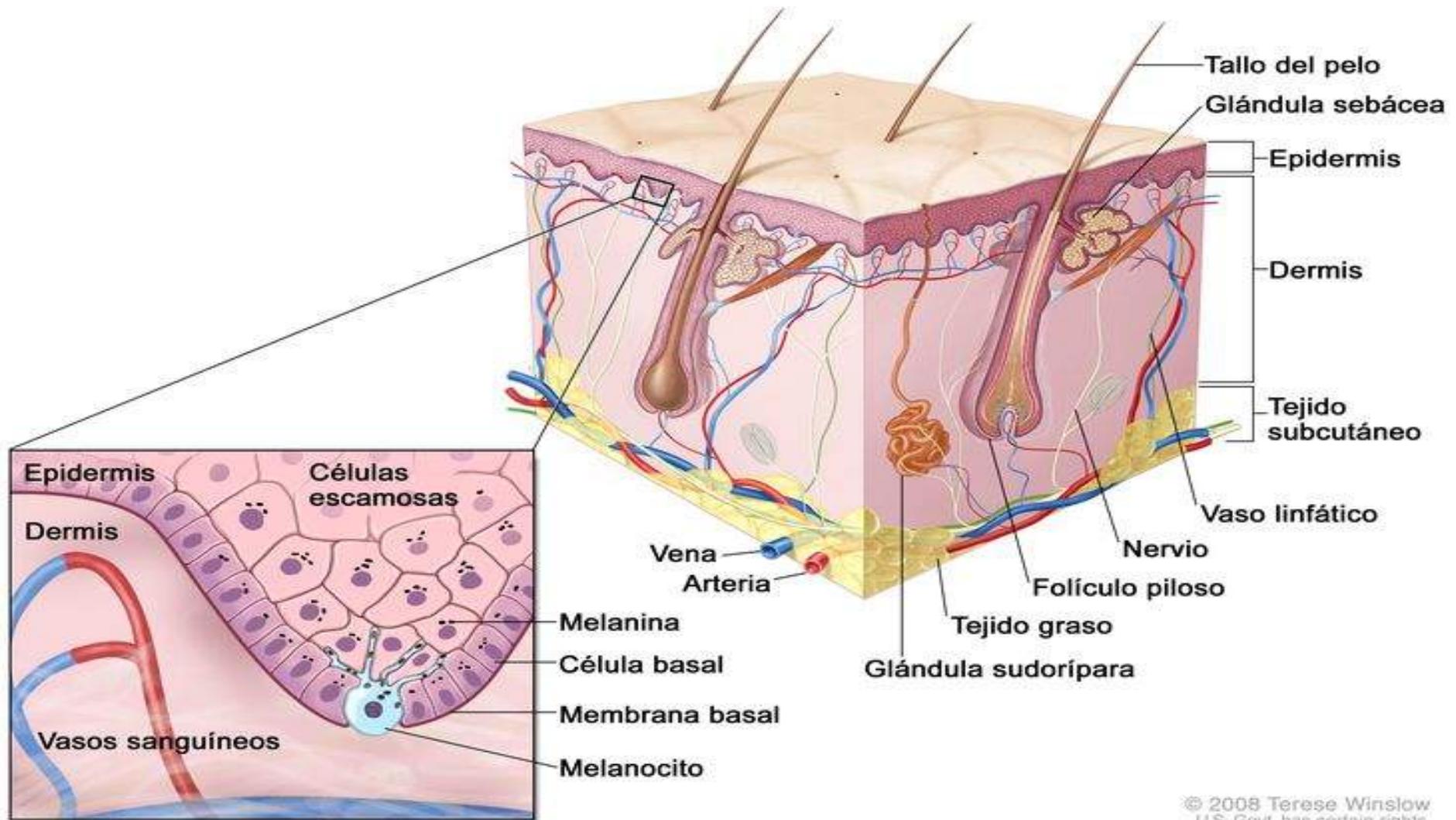
Presidente Sociedad Argentina de Cancerología (2018/19)

Presidente del Comité de Cuidados Paliativos AMA

Melanoma

- El melanoma es un tumor maligno de piel, originado en los melanocitos, células dendríticas que derivan de la cresta neural que migran hacia la epidermis y el folículo piloso, durante la embriogénesis
- El melanoma, también surge en las mucosas o en otros sitios, a los que migran las células de la cresta neural, incluida la úvea.
- Los melanomas uveales son muy diferentes al melanoma cutáneo en aspectos como la incidencia, los factores pronósticos, las características moleculares y el tratamiento

Características Anatómicas



Clasificación por el Origen

- Cutáneos
- Mucosos
- Uveales

Melanoma Mucoso

- Es un subtipo infrecuente y difiere del melanoma cutáneo en su biología, clínica y manejo.
- El diagnóstico es tardío debido a su localización en zonas de difícil acceso a la exploración física y a la falta de signos específicos y tempranos
- Los mas frecuentes se hallan en las mucosas de cabeza y cuello, la nariz y senos paranasales y la cavidad oral

Melanoma Uveal

- Los melanomas uveales son muy diferentes de los melanomas cutáneos.
- Tienen evolución, pronóstico y tratamiento diferente al cutáneo
- En una serie, se encontró que 83 % de 186 melanomas uveales contenían una mutación somática constitutivamente activa en GNAQ o GNA11, es decir, diferente a la cutánea.

Incidencia

- La incidencia ha aumentado durante los últimos 30 años
- Los hombres de edad avanzada tienen el riesgo más alto
- Sin embargo, es el cáncer más frecuente en los adultos jóvenes de 25 a 29 años, y el segundo más frecuente en personas de 15 a 29 años
- El melanoma ocular es el cáncer ocular más frecuente. Cada año, se diagnostican alrededor de 2000 casos.

Incidencia y Mortalidad

- Se estima que, en 2020, 100 350 personas en los Estados Unidos recibirán un diagnóstico de melanoma y que cerca de 6850 morirán por esta enfermedad.
- En Argentina, se diagnostican por año, más de 1.400 nuevos casos, mientras que en ese lapso mueren por esa patología 574 personas.
- La incidencia de melanoma aumenta rápidamente entre las personas blancas luego de los 20 años.

Factores de Riesgo

- La exposición solar aguda e intermitente que produce quemaduras es más importante que la exposición solar acumulada; tales exposiciones durante la infancia y la adolescencia pueden tener particular importancia
- Es posible que factores del huésped, como tez blanca; un gran número de nevos melanocíticos benignos y de nevos atípicos, aumenten el riesgo de melanoma cutáneo (incidencia 5 veces mayor)

Factores de riesgo

- Los factores de riesgo de melanoma son intrínsecos (genéticos y fenotípicos) y extrínsecos (ambientales o de exposición):
- Exposición solar.
- Características pigmentarias.
- Nevos múltiples.
- Antecedentes familiares y personales de melanoma.
- Inmunodepresión.
- Exposiciones ambientales.

Factores de Riesgo

- Es importante señalar que, la mayoría de los melanomas no surgen en nevos previos
- Un metanálisis de estudios publicados entre 1948 y 2016, encontró que la prevalencia de melanomas relacionados con un nevo fue de solo 29 %, en comparación con una prevalencia de 71 % para los melanomas de novo

Caso Clínico 1

- Paciente de sexo masculino de 49 años de edad que consulta por polidipsia y poliuria. Fumador de 20 cigarrillos diarios. Es florista, con un puesto en la calle
- En el examen físico, se detectan numerosos nevos y una piel “envejecida”. Antecedente de haber tenido exposición solar en su juventud. Fue guardavidas en playas de Mar del Plata.
- Además del diagnóstico y tratamiento de su afección de base, le daría alguna indicación respecto a su piel?

¿Qué conducta tomaría?

1. Ninguna actitud, porque no es tema de consulta
2. Sugerencia de control anual
3. Indicación de protección solar (ropa, protectores solares, horarios de exposición, etc)
4. Que no fume
5. Que cambie de trabajo para no exponerse al sol

Características Clínicas

- El melanoma se presenta de manera predominante en adultos
- Más de 50 % de los casos surgen en áreas aparentemente normales de la piel.
- Aunque el melanoma se presenta en cualquier sitio, incluso las mucosas y la úvea, en las mujeres es más frecuente en las extremidades y en los hombres es más frecuente en el tronco, la cabeza o el cuello

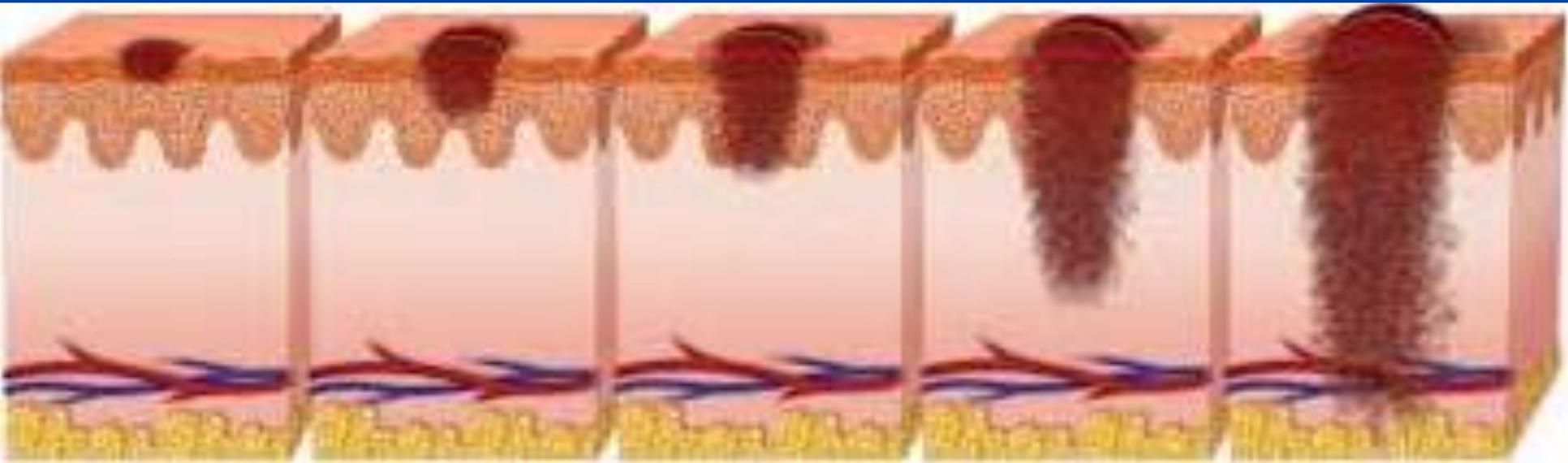
Diagnóstico

- El único procedimiento de detección es el examen visual de la piel sea por autoexamen o por examen clínico.
- Más de 90 % de los melanomas que surgen en la piel se pueden reconocer a simple vista.

Diagnóstico Oportuno

- Con frecuencia, hay una fase prolongada de crecimiento horizontal durante la que el tumor se expande de manera centrífuga por debajo de la epidermis, pero no invade la dermis
- Esta fase es la que permite la detección temprana y la cura potencial de la afección.
- En la fase de crecimiento vertical con invasión de la dermis se incrementa su potencial metastásico.

Melanoma Limitado a Piel



Signos Tempranos

- Los signos tempranos que indican una transformación maligna de un nevo son los siguientes:
- Pigmentación obscura o variable.
- Prurito.
- Aumento de tamaño o aparición de lesiones satélites.
- Ulceraciones o hemorragias (signos tardíos).

**Lesiones de melanomas con
asimetría, bordes irregulares,
variación de color y diámetro grande.**



Autodetección: Regla ABCDE

- **A:** Asimetría: las dos mitades deben ser iguales
- **B:** Bordos: no deben ser irregulares
- **C:** Colores: su variación en el tiempo puede ser señal de alerta
- **D:** Diámetro: tamaño mayor a 6 milímetros
- **E:** Evolución: cambio en tamaño y apariencia y/o sangrado y/o picazón

Benign

A

Asymmetry

**B**

Border

**C**

Colour

**D**

Diameter

**E**

Evolving



Malignant

A

Asymmetry

**B**

Border

**C**

Colour

**D**

Diameter

**E**

Evolving



Dermatoscopia (Epiluminiscencia)

- Técnica no invasiva de diagnóstico en dermatología, que mediante el dermatoscopio, permite examinar mejor las lesiones por debajo de la superficie cutánea amplificando in-vivo la imagen sospechosa una vez eliminados los fenómenos de refracción y reflexión de la luz sobre la piel



Diagnóstico

- Se debe realizar una biopsia, siempre por escisión local, de cualquier lesión sospechosa.
- Las lesiones sospechosas nunca se deben rasurar ni cauterizar.
- Un patólogo experto debe examinar las muestras para determinar la microestadificación.

Factores Pronósticos

- Grosor o nivel de invasión del melanoma.
- Índice mitótico, definido como número de mitosis por milímetro.
- Ulceraciones o hemorragia en el sitio primario.
- Número de ganglios linfáticos regionales comprometidos, con diferenciación entre macro y micrometástasis.
- Metástasis sistémicas.
- Sitio (extravisceral vs. pulmonar vs. todos los viscerales).
- Los más jóvenes, las mujeres y aquellos con melanoma en las extremidades tienen un mejor pronóstico.

Clasificación Genómica

- El patrón de los genes mutados significativamente más prevalentes, constituyen cuatro subtipos genómicos principales, según la presencia de las siguientes mutaciones:
 - Mutación en BRAF.
 - Mutación en RAS.
 - Mutación en NF1.
 - Triple natural.

Pronóstico

- La probabilidad de que el tumor recidive en el transcurso de 10 años luego de una resección curativa, es de menos de 10 % en tumores con un grosor de menos de 1,4 mm. Para los pacientes con tumores que miden menos de 0,76 mm de espesor, la probabilidad de recidiva a los 10 años es menor de 1 %

Clasificación Genómica

Los subtipos genómicos:

- Permiten orientar la decisión clínica para usar terapias dirigidas
- Constituyen objetivos de acción farmacológica, útiles para el diseño de ensayos clínicos

Tratamientos de acuerdo a la mutación

Inhibidores de BRAF

- Vemurafenib
- Dabrafenib

Inhibidores de MEK

- Trametinib
- Cobimetinib

Combinación de inhibidores de BRAF y MEK

- Vemurafenib y cobimetinib
- Dabrafenib y trametinib

Terapias Dirigidas

- Hasta la fecha, solo las terapias dirigidas para el subtipo de melanoma con mutación en BRAF han sido eficaces
- La terapia combinada con un inhibidor de BRAF y un inhibidor de MEK también producen mayores respuestas en comparación con la monoterapia

Inmunoterapia

- Se aprobaron varias inmunoterapias para tratar el melanoma, con independencia del subtipo genómico.
- El beneficio de la inmunoterapia no se ha relacionado con una mutación o subtipo molecular específico.
- El subtipo genómico no determina ni limita las indicaciones para usar la inmunoterapia.

Clasificación por Estadíos (Estadificación Clínica)

- Se basa en la presencia de diseminación a ganglios linfáticos regionales o sitios distantes.
- Cuando está limitado al sitio primario, la probabilidad de metástasis ganglionar o sistémica se eleva a medida que aumenta el grosor y la profundidad de la invasión, lo que empeora el pronóstico.
- Se disemina por extensión local (a través del sistema linfático) o por vía hematógena a sitios distantes. Aunque las metástasis comprometen cualquier órgano, los pulmones y el hígado son sitios frecuentes.

Estadío Inicial

- El microestadio del melanoma maligno se determina mediante un examen histológico.
- Se mide el grosor vertical de la lesión en milímetros (clasificación de Breslow) o el nivel anatómico de la invasión local (clasificación de Clark).
- El grosor de Breslow es más significativo y permite predecir con mayor exactitud el comportamiento posterior del melanoma maligno cuando el grosor de las lesiones es mayor de 1,5 mm
- Este grosor siempre se debe notificar.

Profundidad de Breslow

- La profundidad de invasión de Breslow es una medida del grosor de un melanoma, en su punto más grueso, en milímetros.
- Esta medida es un factor importante en el pronóstico. Por ejemplo, un melanoma más grueso tiene un pronóstico más pobre.
- El espesor de Breslow es más importante que el nivel de Clark del tumor para determinar el pronóstico.

Clasificación de la profundidad de Breslow

- Melanoma in situ o tumores invasivos delgados: ≤ 1.0 mm de profundidad
- Melanoma de riesgo intermedio: 1.01-2 mm y 2.01-4.0 mm de profundidad
- Melanoma de alto riesgo: ≥ 4.0 mm de profundidad

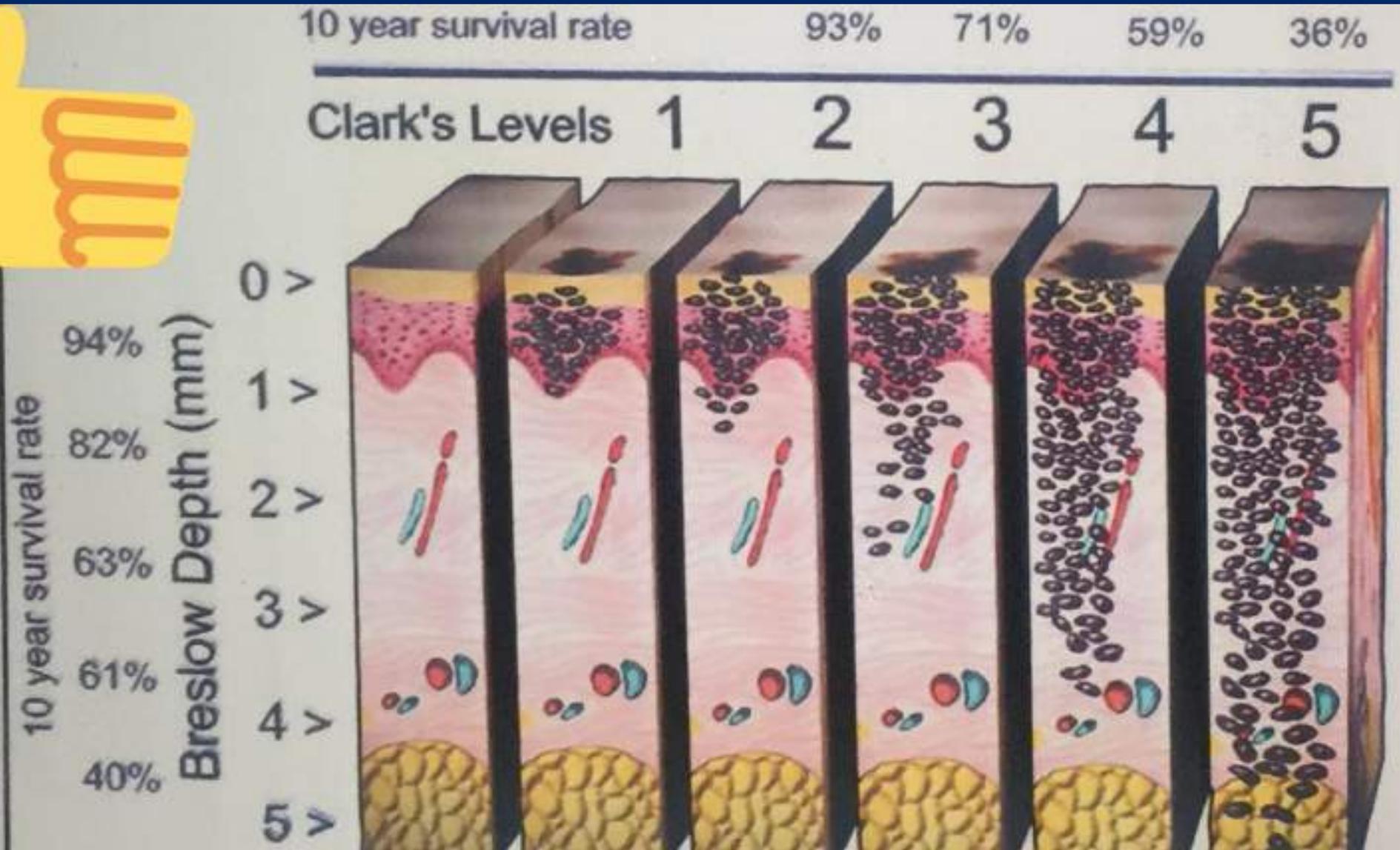
Niveles de Clark

- El nivel de Clark (llamado nivel anatómico) es también una medida de la profundidad de la invasión.
- Sin embargo, indica en qué capa de la piel se extiende el melanoma (penetración), a diferencia de una medición en milímetros.
- Cuanto más alto es el número de nivel de Clark, más profundo es el tejido que se extiende.

Clasificación de Clark (nivel de invasión)

- Nivel I Compromiso de la epidermis únicamente (melanoma in situ); sin lesiones invasivas.
- Nivel II Invasión de la dermis papilar; no llega a la unión entre la dermis papilar y reticular.
- Nivel III Invasión que se expande por la dermis papilar, pero no penetra la dermis reticular.
- Nivel IV Invasión de la dermis reticular, pero no penetra el tejido subcutáneo.
- Nivel V Invasión por toda la dermis reticular y penetra el tejido subcutáneo.

Clark y Breslow



Agrupamiento por estadios

Clasificación TNM

- Solo se usa para el melanoma cutáneo.
- No se emplea para otras como los de:
 - melanoma de conjuntiva
 - melanoma uveal
 - melanoma mucoso de cabeza, cuello, uretra, vagina, recto y ano

Estadíos TNM

- Melanoma en estadio 0: melanocitos anormales en la epidermis. También se llama melanoma in situ.
- Melanoma en estadio I: entre 1 y 2 mm de
- Melanoma en estadio II de 2 a 4 mm
- Melanoma en estadio III: presencia de ganglios linfáticos regionales y/o tumores micro satelitales o metástasis en tránsito en la piel o debajo de esta.
- Melanoma en estadio IV: diseminación a órganos

Opciones generales de tratamiento

- Escisión
- Tratamiento ganglionar
- Terapia adyuvante
- Perfusión de extremidades
- Tratamiento sistémico de la enfermedad en estadio III irresecable, en estadio IV y recidivante
- Inmunoterapia
- Inhibidores de la transducción de señales
- Quimioterapia
- Terapia paliativa local

Opciones de tratamiento estándar del melanoma

- Melanoma en estadio 0: Cirugía
- Melanoma en estadio I Cirugía
- Melanoma en estadio II Cirugía con ganglio centinela
- Melanoma en estadio III Resecable Cirugía + terapia adyuvante
- Melanoma en estadio III Irresecable, y IV Inmunoterapia, Inhibidores de la transducción de señales, Quimioterapia

Escisión

- La escisión quirúrgica con márgenes proporcionales al microestadío de la lesión primaria, continúa siendo la principal modalidad de tratamiento del melanoma del melanoma localizado .
- Los melanomas cutáneos sin diseminación fuera del sitio primario, tienen probabilidades altas de curación.

Tratamiento Ganglionar

Biosia extirpación del ganglio centinela:

- El mapeo linfático y la biopsia de ganglio linfático centinela, sirven para detectar metástasis ocultas en los ganglios linfáticos regionales de pacientes con tumores primarios que miden más de 1 a 4 mm

Disección ganglionar completa

- Con compromiso micro o macroscópico de uno o más ganglios linfáticos centinelas, debe realizarse la disección ganglionar completa

Tratamientos Sistémicos

- Adyuvancia (enfermedad localizada)
- Paliativa (enfermedad avanzada)

Terapia Adyuvante

Estadío II y III resecable

Solo con terapias dirigidas

- El ipilimumab fue el primer inhibidor de puntos de control aprobado como terapia adyuvante
- Inhibidores de puntos de control (nivolumab y pembrolizumab)
- La combinación de estos, con inhibidores de la transducción de señales (dabrafenib y trametinib)

Tratamiento Sistémico de la Enfermedad

Estadio III irresecable, estadio IV y recidivante

Inmunoterapia

- Inhibidores de puntos de control
- Interleucina-2

Inhibidores de la transducción de señales

- Vemurafenib
- Dabrafenib

Inhibidores de MEK

- Trametinib
- Cobimetinib

Terapia combinada de inhibición de la transducción de señales

- En 2014, se aprobó la combinación de dabrafenib y trametinib para pacientes con melanomas irresecables o metastásicos que albergan una mutación V600E o V600K en BRAF.
- En 2015, la FDA también aprobó la combinación de vemurafenib y cobimetinib para pacientes de melanomas irresecables o metastásicos que albergan una mutación V600E o V600K en BRAF.

Quimioterapia

- Dacarbazina
- Temozolomida

Caso Clínico 2

- Paciente de 67 años, masculino, que consulta por lesión pigmentada, de muchos años, en la mejilla derecha que creció y cambió de color.
- A examen, lesión única de 1.5 cm, de bordes irregulares, algo sobreelevada y de tinte amarronado oscuro heterogéneo

¿Qué conducta tomaría?

- Biopsia Insicional
- Control Periódico
- Biopsia Exsicional
- Ecografía de partes blandas
- Crema con corticoides, antibióticos y antimicóticos