

Sobre los factores pronósticos en Melanoma.

Amalia Panzarelli

Editora. editor.revista@gmail.com

Aunque sigue siendo un tumor de baja prevalencia, puede ser extremadamente agresivo. Su incidencia se duplica cada 10 a 20 años siendo actualmente junto al cáncer pulmonar en la mujer, la neoplasia que más ha aumentado su incidencia en los últimos años, estimándose un porcentaje anual de crecimiento de 2,8%.^(1,2) Su potencial maligno se refleja en que es el causante de la mayor parte de las muertes por cáncer cutáneo cuando solo representa el 4% de los mismos.⁽³⁾

En Estados Unidos (USA), la incidencia se incrementó en el transcurso de una década, de 16,38/100.000 en 1995 a 21,25/100.000 en 2005.⁽³⁾ La Sociedad Anticancerosa Americana estima que 120.000 nuevos casos de melanoma son diagnosticados anualmente en USA. Para el año 2009, de ese total, 68.130 fueron invasivos; 38.870 en hombres y 29.260 en mujeres.⁽²⁾ El grupo étnico más afectado fue la raza blanca seguido por los hispanos, con una incidencia similar por género.⁽⁴⁾

En nuestro país, a pesar de no contar con estudios recientes realizados sobre este aspecto, se citan los últimos publicados por dermatólogos locales: Iskandarian y Sardi del Hospital Universitario de Caracas en un lapso de diez años (1980-1990),⁽⁵⁾ y por Amini Koves y col. del Instituto de Biomedicina, en un lapso de veinte años (1973-1993),⁽⁶⁾ los cuales ya señalaban una tendencia progresiva y sostenida al aumento en número de casos de melanoma maligno cutáneo (MM). En esta edición se publican varios trabajos con información nacional al respecto.

Pero no todo es trágico, a pesar del aumento en la incidencia del MM, esto no se ha acompañado de un incremento proporcional en su mortalidad en los últimos años, debido fundamentalmente al diagnóstico en estadios precoces. En ello ha influido la utilización de técnicas auxiliares novedosas como son la dermatoscopia o microscopía de epiluminiscencia y sus modificaciones digitales para lesiones pigmentadas *in vivo*, las cuales se han convertido en una información valiosa, complementaria al estudio histológico convencional.

También ha influido el impacto de las campañas de

prevención y la educación sanitaria de la población general, situación especialmente destacable en países europeos donde la mediana del espesor tumoral descendió de 1,8 mm en 1976 a 0,5 mm en el 2000.⁽¹⁾ Todo ello ha renovado el interés por un mejor conocimiento de los factores pronósticos en MM, con el fin de determinar con mayor aproximación las tasas de curación y supervivencia así como para ajustar tratamientos asociados a mayor o menor riesgo de recaídas y desarrollo de nuevas estrategias para combatirlo.

Actualmente la clasificación clínicopatológica recomendada para estadificar a los pacientes con melanoma es la clasificación de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*; un grupo multidisciplinario y multicéntrico que ha venido trabajando sobre sistemas de estadificación basados en factores que brinden significativa información pronóstica. Sus primeras conclusiones fueron publicadas en el 2001 utilizando una base de datos de 30.450 pacientes con melanoma, provenientes de 13 centros diferentes, de los cuales 17.600 contaban con informes completos relativos a factores pronósticos,⁽⁷⁾ reemplazando progresivamente clasificaciones previas por reflejar mejor la biología de la enfermedad, al incluir la estadificación clínica y patológica al TNM y la incorporación de nuevas técnicas diagnósticas como el ganglio centinela considerada una herramienta de predicción diagnóstica en casos donde esté indicado. La última versión fue publicada en el 2009 siendo sus recomendaciones obtenidas de un análisis multivariante de 30.946 pacientes en estadio I, II y III y de 7.972 pacientes en estadio IV.⁽⁸⁾

Para la AJCC, sigue siendo el espesor tumoral (*índice Breslow*) el más importante factor predictivo en los estadios I y II (estadios localizados o de riesgo bajo o intermedio). En este nuevo sistema de estadificación, los umbrales de grosor de la categoría T se definen en números enteros (1, 2 y 4 mm). T1 es igual o menor a 1 mm de espesor, T2 un espesor entre 1 y 2 mm, T3 entre 2 y 4 mm y T4 por encima de 4 mm. Se acompaña de **"a"** minúscula cuando está sin ulceración y de **"b"** minúscula con ulceración.

Otros autores independientes avalan lo expresado por

AJCC, considerando el índice de Breslow el parámetro de mayor trascendencia pronóstica en estos estadios localizados y hasta ahora representa el "gold standard" para estadificación de los pacientes.⁽⁹⁾ Esta medida de la profundidad del MM se realiza desde la capa granulosa hasta la célula maligna más interna, con un micrómetro ocular calibrado y en el caso de ulceración, desde la base de la úlcera hasta la célula tumoral más profunda y también desde la granulosa hasta la célula más recóndita, notificando ambas dimensiones en el informe.^(1,9) En relación a los *niveles de Clark*, los consideran menos relevantes que el criterio anterior, excepto en los llamados melanomas delgados (*thin melanoma*) iguales o menores de 1 mm.⁽⁷⁾

La ulceración se introdujo como parámetro importante de estadificación en la clasificación del AJCC del 2001, y lo consideran el segundo factor pronóstico en importancia en los melanomas localizados, tiene trascendencia entre 1 y 4 mm y su valor pronóstico reviste importancia en todos los subgrupos de los estadios I y II.

El índice mitótico fue incluido a la par de la ulceración en la versión del 2009.⁽⁸⁾ Hay autores que creen que el índice mitótico es un factor pronóstico de mayor importancia que la ulceración.⁽¹⁰⁾

En relación al compromiso linfático, el más significativo factor pronóstico es el número de nódulos afectados y no el tamaño de las metástasis (mt). En este nuevo sistema de estadificación, las mt no viscerales (piel, partes blandas y ganglios) tienen un mejor pronóstico que las viscerales. También son tomados en cuenta los niveles séricos de deshidrogenasa láctica, considerándose su elevación un mal pronóstico.^(7,8)

Hay otros aspectos considerados como factores pronósticos de segunda línea pero no por ello menos importantes; la localización o sitio anatómico de la lesión es uno de ellos. Estudios independientes con considerables datos de pacientes hacen hincapié en que no basta decir "localizado en extremidad" sino que debe especificarse si está en la región proximal (mejor pronóstico) o en la distal.^(1,3,9) También toman en cuenta el sexo (mejor pronóstico en mujeres), la edad (mejor pronóstico en jóvenes), infiltración vascular y/o perineural, tipo celular, respuesta inflamatoria, la regresión tumoral y patrones de crecimiento,^(9,10) que pueden ayudar a establecer pronóstico en casos de semejanza con los factores principales. Otros autores suman a ello: tiempo desde la biopsia hasta el tratamiento definitivo y mas reciente el análisis de contenido de DNA, donde relacionan la aneuploidía con una menor supervivencia.^(3,9)

¿Hacia dónde van los estudios de los factores pronósticos en melanoma?

Una considerable cantidad de marcadores en

tejido utilizando métodos inmunohistoquímicos están en estudio, ya se habla de marcadores de proliferación celular, oncogenes y genes supresores (Ki-67, p53, gen P16, p21waf1, p27k1p1, C-myc), determinación de enzimas que degradan la matriz extracelular (activadores del plasminógeno, metaloproteinasas), moléculas de adhesión (integrinas); la mayoría de ellos todavía experimentales.⁽⁹⁾

El futuro apunta al estudio de los factores moleculares, ya se conocen algunos de ellos como la survivina, un gen relacionado con la apoptosis,⁽¹¹⁾ otro es la transcriptasa reversa de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) donde cantidades submicroscópicas de células de melanoma podrían ser detectadas en ganglios linfáticos, sangre y otros tejidos, buscando marcadores de melanocitos como la tirosinasa y células T (MART-1), y otra línea de investigación prometedora es la detección de la expresión de ARN mensajero de melastatin, una proteína de los canales de calcio producida exclusivamente en melanocitos cutáneos y coroides ocular, cuya ausencia estaría asociada a riesgo de metástasis.⁽¹²⁾

Sin lugar a dudas, estas líneas de investigación y en especial las moleculares podrían ayudar en un futuro no tan lejano no sólo a identificar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar melanoma sino también conocer el pronóstico certero. *"La ciencia es el alma de la prosperidad de las naciones y la fuente de todo progreso"*. Louis Pasteur (1822-1895)

Referencias Bibliográficas

- Ordoñez Gallego A. Los controvertidos factores pronósticos del melanoma cutáneo. Med Clin (Barc). 2005;124(10):374-5.
- American Cancer Society. Cancer Reference Information skin cancer-melanoma. Disponible: <http://www.skincancer.org/Melanoma/>
- Meiriño R, Martínez E, Marcos M, Villafraña E. Factores pronósticos en el melanoma maligno cutáneo. Anales Sis San Navarra 2001;24(Supl 1):167-72.
- Kabigting FD, Nelson FP, Kauffman L, Popoveniuc G, et al. Malignant melanoma in Africans-Americans. Dermatology Online Journal 2009;15(2).
- Iskandarian K, Sardi B JR. Melanoma maligno en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas (1980-1990). Derm Venez 1990;28(4):128-30.
- Amini Koves S, Piquero Martín J, Reyes Flores O. Melanoma Maligno. Revisión Clínico-Patológica en el Servicio de Dermatología del Hospital Vargas de Caracas. Instituto de Biomedicina (1973-1993). Derm Venez 1994;32(3):129-32.
- Balch CM, Bulzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol 2001;19:3635-48.
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. J Clin Oncol. 2009; 27(36): 6199-6206.
- Mangini LN, Bhawan J. New prognosis factors of cutaneous melanoma: a review of the literature. J Cutan Pathol 2002;29:324-40.
- Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, et al. Tumor mitotic rate powerful prognosis indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma. Cancer 2003;97:1488-98.
- Gradilone A, Gazzaniga P, Ribuffo D, Scarpa S, et al. Survivin, bcl-2, bax, and bcl-X gene expression in sentinel lymph nodes from melanoma patients. J Clin Oncol. 2003 ;21(2):306-12.
- Visús C, Andres R, Mayordomo JL, Martínez-Lorenzo MJ, et al. Prognostic role of circulating melanoma cells detected by reverse transcriptase-polymerase chain reaction for tyrosinase mRNA in patients with melanoma. Melanoma Res. 2007;17(2):83-9.