

## Melanoma

*Alejandro Tres Sánchez, Raquel Andrés Conejero  
y Julio José Lambea Sorrosal*

Servicio de Oncología Médica y Cuidados Paliativos  
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Universidad de Zaragoza, Zaragoza

### ¿Qué es un melanoma?

El melanoma es el cáncer de la piel más agresivo, pudiendo comprometer la vida de los pacientes en algunos casos. Si se detecta precozmente un gran número de casos es curable. El número de casos de melanoma va en aumento.

Es un tumor maligno formado por células de la piel llamadas melanocitos. Estas células producen habitualmente un pigmento llamado melanina que produce la coloración de la piel. El pigmento se produce en mayor cantidad cuando la piel se expone al sol. En esto consiste el proceso conocido coloquialmente como «bronceado», es decir, la piel se oscurece.

La piel está formada por dos estructuras: la epidermis, que es la parte más externa, y la dermis, que es la parte más profunda y que contiene vasos sanguíneos, linfáticos, las raíces del pelo y una glándulas que producen grasa y sudor. La epidermis está formada por varias capas de células alineadas. Es en la parte más profunda de la epidermis, junto a la dermis, donde se localizan los melanocitos (Fig. 1).

El melanoma se produce cuando los melanocitos se transforman en malignos (Fig. 2). Se multiplican de forma incontrolada e invaden la piel de alrededor y otros tejidos vecinos y pueden invadir vasos linfáticos y sanguíneos y transportarse a otras partes del cuerpo.

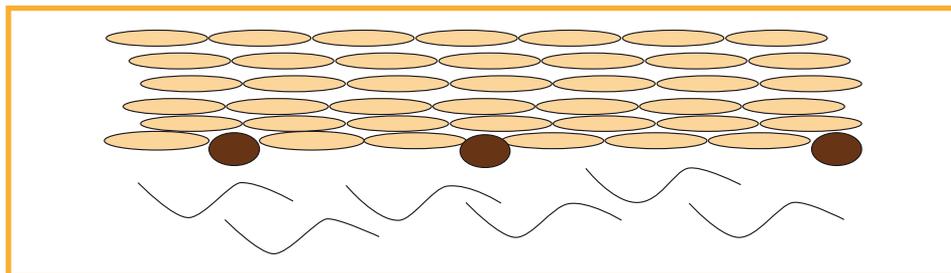
### ¿Aparece sólo en la piel?

Hemos comentado dónde se sitúan los melanocitos (en toda la piel), por lo que el melanoma puede aparecer en cualquier localización del cuerpo, aunque estadísticamente se comprueba que en hombres suele afectarse el cuello, la cabeza (cuero cabelludo) y el tronco. En mujeres aparece más frecuentemente en brazos y piernas.

Hay otras localizaciones que no son la piel donde hay un pequeño número de melanocitos de forma normal, como en el ojo, sistema digestivo, ganglios linfáticos y meninges. Por lo tanto, aquí también pueden desarrollarse melanomas.

Hay localizaciones de la piel donde pueden aparecer más raramente melanomas, como son palmas de las manos y plantas de los pies y debajo de las uñas.

Cuando un melanoma ha invadido vasos sanguíneos o linfáticos y se extiende puede aparecer en otros órganos como hígado, cerebro, pulmones y ganglios linfáticos.



**Figura 1.** Esquema de composición de la piel. Epidermis con capas celulares y en la parte inferior dermis. En la parte más profunda de la epidermis melanocitos cargados de melanina.

## ¿Qué causa el melanoma?

No se conoce de forma exacta cómo se produce el melanoma pero sí se conocen los factores que aumentan el riesgo de padecer un melanoma. El principal factor de riesgo es la exposición a la luz solar o a la luz ultravioleta artificial.

Otros factores de riesgo son:

- Número elevado de «peças» o lunares.
- Antecedentes de melanoma en la familia.
- Haber padecido ya un melanoma.
- Algunas enfermedades concretas de la piel como el xeroderma pigmentoso.
- Piel blanca.
- Ojos azules o verdes.
- Cabello rubio o pelirrojo.
- Raza blanca.

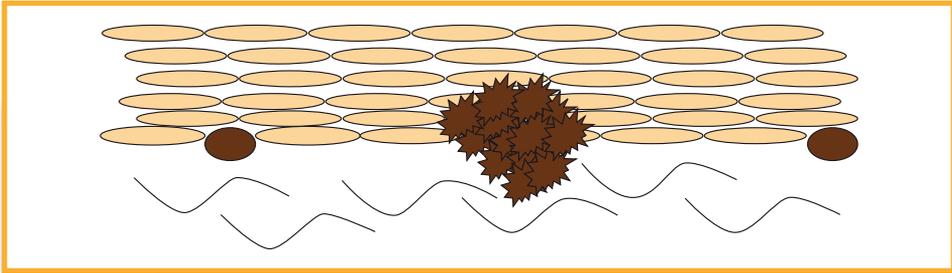
Estos cuatro últimos factores enumerados se relacionan con la mayor sensibilidad a los rayos del sol.

## ¿Puede prevenirse?

La prevención es lo más importante en este tipo de cáncer.

Medidas preventivas:

- Evitar exposición a los rayos solares en las horas que inciden con mayor intensidad (entre las 12-16 h).
- Utilizar protectores solares como mínimo de índice 15 y aplicarlos periódicamente durante la exposición al sol.
- Limitar el tiempo de exposición al sol.
- Evitar el bronceado con lámparas de rayos ultravioleta.
- Utilizar gafas de sol con protección para rayos ultravioleta.
- Utilizar sombrero y prendas de manga larga si la exposición va a ser durante largo tiempo.
- Buscar lugares de sombra (es una medida sencillísima).
- Vigilar cambios en el aspecto de lunares o «peças».
- Examen periódico de la piel.



**Figura 2.** Formación del melanoma. Multiplicación incontrolada de los melanocitos malignos con capacidad de invadir.

### ¿Qué son los fototipos y para qué sirven?

Según la sensibilidad a la radiación solar se establecen distintos tipos de piel. Se denominan fototipos. El fototipo de mayor riesgo es similar al albinismo: piel clara, ojos azules y pelo rubio. Las personas de raza negra difícilmente adquieren la enfermedad.

La utilidad de esta clasificación en fototipos es ser más exhaustivos a la hora de tomar medidas de prevención en función de la mayor sensibilidad al sol.

### Tengo antecedentes familiares de melanoma.

#### ¿Eso quiere decir que tengo mayor riesgo de presentar un melanoma?

Se estima que entre un 8-14% de melanomas aparecen en personas con antecedentes familiares de esta enfermedad, pero sólo en un 1% de los casos existen múltiples familiares afectados de melanoma. En estos casos, ¿es el melanoma una enfermedad hereditaria? A veces sí, a veces no. La mayor presencia de melanomas en una familia puede deberse sencillamente a que todos los individuos de esa familia tienen un fototipo cutáneo de alto riesgo, o bien, a que viven en una zona geográfica expuesta a una radiación solar intensa.

En algunas familias la aparición de melanoma sí viene determinada genéticamente, es decir, se producen cambios o alteraciones en algún gen que se transmiten de padres a hijos. Hasta la fecha diversos genes han sido implicados en el desarrollo de esta enfermedad, sin embargo menos de la mitad de las familias con una fuerte historia familiar de melanoma presentan alteraciones en los mismos.

La forma de presentación del melanoma en estos casos relacionados con la genética difiere un poco de los casos que se consideran no relacionados con ella. Estas diferencias consisten en que la edad de aparición del melanoma es más temprana y en un mismo individuo podemos encontrar múltiples pecas, de nacimiento la mayoría, que comienzan a malignizarse, o múltiples melanomas, mientras que en los casos no relacionados con la genética no suele producirse más de un melanoma a la vez.

No está claro si realmente resulta eficaz la realización de pruebas genéticas basadas en análisis de sangre especiales en familias con múltiples antecedentes de melanoma, ya que todavía la investigación en este sentido debe avanzar más porque no se conocen todos los genes

que pueden estar implicados. En el diagnóstico de melanoma familiar es necesario, en primer lugar, una cuidadosa realización de una historia familiar. A continuación, se realiza un asesoramiento que consiste en informar a los familiares de primer grado de personas que padecen o han padecido un melanoma sobre las medidas preventivas. Dado que los individuos de estas familias pueden desarrollar la enfermedad a edades tempranas, debe iniciarse un cuidadoso examen de toda la superficie corporal antes de los 10 años de edad. Los pacientes deben realizarse autoexploración cutánea una vez al mes y recibir exploraciones de un profesional cada 6 meses. En individuos con múltiples pecas sospechosas (en concreto unas especiales llamadas *nevus*, que se tienen de nacimiento y que con el tiempo pueden malignizarse) la vigilancia puede completarse mediante fotografía corporal total, que consiste en la toma de fotografías de toda la superficie cutánea periódicamente. Las lesiones sospechosas, cuando lo indique el dermatólogo, deben extirparse, bien por él mismo o por un cirujano, y posteriormente un especialista en anatomía patológica estudia la lesión con el microscopio y realiza las técnicas necesarias para obtener el diagnóstico.

### ¿Todos los melanomas tienen el mismo pronóstico?

No todos los melanomas tienen el mismo pronóstico. El diagnóstico precoz es fundamental para que el pronóstico sea favorable, ya que si el tumor es delgado y no ha invadido en profundidad la piel ni otros tejidos es fácilmente curable con la extirpación.

El mayor o menor grado de profundidad en la piel en milímetros es lo que se conoce como Breslow. La diseminación del tumor se describe en «estadios» o etapas (I-IV). Cuanto menor estadio al diagnóstico mejor pronóstico.

En los estadios I y II los factores pronósticos más importantes son el Breslow y la presencia de ulceración. Los melanomas con mayor Breslow y ulcerados tienen peor pronóstico. Los melanomas que tienen una profundidad (Breslow) de 2 mm o más tienen peor pronóstico.

En el estadio III tiene valor pronóstico el número de ganglios linfáticos que están invadidos por el melanoma. Las metástasis en tránsito o satélites son nidos tumorales que se encuentran alrededor del melanoma en la piel o en el tejido subcutáneo. Su presencia implica peor pronóstico.

En el estadio IV la localización de las metástasis tiene importancia pronóstica. Las metástasis en piel o tejido subcutáneo o en ganglios linfáticos no regionales confieren mejor pronóstico. En segundo lugar sería la localización pulmonar. Cualquier otra localización tiene peor pronóstico, así como la elevación de algunos parámetros especiales que se miden en los análisis de sangre.

Hay localizaciones del melanoma que implican un peor pronóstico, como el cuero cabelludo, las uñas y los ojos.

La salud general del paciente es un factor pronóstico importante.

### ¿Qué síntomas origina?

Generalmente el primer síntoma es un cambio sospechoso de un lunar o «peca». Los signos sospechosos son:

- Crecimiento.
- Cambio de forma.
- Cambio de color.
- Dolor o cambio de sensibilidad.

- Formación de costra o escamas.
- Supuración, ulceración o sangrado.
- Desaparición de una parte del lunar.
- Aparición de otros lunares más pequeños alrededor del sospechoso.

Un tamaño de lunar superior a 5 mm debe consultarse con el dermatólogo.

El cambio de forma resulta sospechoso, sobre todo la asimetría del lunar, ya que los benignos suelen ser simétricos. Los bordes de un melanoma suelen ser imperfectos o borrosos, no hay una buena delimitación con el tejido sano que le rodea.

En cuanto al color, las irregularidades o multitonidad en el color (negro, marrón, azul, gris...) pueden alertar.

En etapas más tardías de la evolución del melanoma puede darse afectación de otros órganos, tejidos y estructuras, por lo que pueden aparecer síntomas derivados de dicha invasión: dolor, problemas en el hígado o los pulmones...

### ¿Cómo se diagnostica un melanoma?

La primera fase del diagnóstico del melanoma consiste en la inspección de la piel por un profesional, de forma prioritaria por un dermatólogo. Además se explorarán los ganglios linfáticos vecinos.

La única forma de confirmar el diagnóstico de un melanoma es mediante una biopsia, es decir, la extirpación de parte o de la totalidad de la lesión sospechosa y su análisis posterior en el microscopio por un especialista en anatomía patológica. En la mayoría de los casos puede realizarse con anestesia local y sin necesidad de quirófano.

El patólogo describe las características del tejido extirpado, y al diagnosticar el melanoma lo primero que se realiza es la medición del grosor del mismo (esta medida se llama Breslow) y se mide en milímetros. En algunos casos se extirpa algún ganglio linfático para analizar si se sospecha que ha podido afectarse por la enfermedad. La técnica del ganglio centinela, que veremos más tarde, es la que nos ayuda a saber qué ganglios son los primeros en estar afectados por la diseminación de la enfermedad.

No existen análisis de sangre que sean lo suficientemente específicos como para saber si se tiene o no un melanoma a la vista de su resultado.

Para saber hasta dónde llega el melanoma se realiza lo que se llama un estudio de extensión, que incluye fundamentalmente pruebas de imagen como radiografía de tórax, TC, RM en algunos casos que pudiera necesitarse (sobre todo a nivel cerebral y en otros tejidos más difíciles de interpretar por TC).

Una prueba muy específica es el PET (tomografía por emisión de positrones), que muestra la absorción de glucosa por las células tumorales y que se realiza en algunos casos en los que se necesita más información a la ya obtenida por otras pruebas. Esta prueba sólo está disponible en algunos centros y no debe realizarse en todos los casos, sólo si su especialista lo cree conveniente.

### ¿Cuál es el tratamiento del melanoma?

El tratamiento del melanoma implica la participación de varias especialidades y depende del estado en el que se diagnostica la enfermedad. En estadios localizados (afectación de la piel con/sin afectación de ganglios linfáticos regionales) el tratamiento es esencialmente quirúrgico: se extir-

pa completamente la lesión y una parte de piel sana de alrededor (margen de seguridad) y se realiza una técnica especial en el quirófano que es la biopsia del ganglio centinela. Esta técnica es para localizar el primer ganglio que teóricamente invadiría. Este ganglio o ganglios (que pueden ser varios) se extirpa y se analiza. Si este ganglio estuviera afectado por la enfermedad, identificando el patólogo células de melanoma, se extirparían todos los ganglios de esa zona para evitar que quedara algún resto de enfermedad a ese nivel.

La extirpación de la lesión de forma amplia junto con un margen de tejido normal circundante es el tratamiento primario de cualquier melanoma en estadio localizado. Dada la alta frecuencia con la que el melanoma se disemina a los ganglios linfáticos regionales es necesaria la realización del la técnica denominada biopsia del ganglio centinela. En algunos centros no se realiza esta técnica, procediéndose directamente a extirpar los ganglios vecinos a la lesión.

En el estadio IV del melanoma o enfermedad metastásica el enfoque terapéutico es diferente. Al existir una diseminación metastásica de la enfermedad el tratamiento debe ser esencialmente sistémico, es decir, no exclusivamente local. El papel de la cirugía queda relegado a dos aspectos: 1) toma de una biopsia, que puede hacerse en la lesión primaria o en una de las metástasis, y 2) cirugía paliativa, en el caso de metástasis que por su tamaño o localización producen sintomatología importante.

El tratamiento sistémico supone la administración de quimioterapia, inmunoterapia o la combinación de ambas, que se describe más adelante.

### **Y si me operan, ¿me quedarán secuelas? ¿Me pueden realizar un injerto?**

Las secuelas de la cirugía del melanoma dependen de la localización del melanoma y del área de superficie cutánea que haya que extirpar. La principal secuela es la cosmética. Algunas veces, las cicatrices que se originan son dolorosas, y puede llegar a ser necesaria la extirpación de dicha cicatriz.

En cuanto a los pacientes que son sometidos a un vaciamiento ganglionar regional pueden desarrollar en la evolución posterior una retención de líquidos en la extremidad, por debajo de la región ganglionar intervenida (en una pierna si la linfadenectomía se ha practicado en una ingle, en brazo si la linfadenectomía se practicó en axila). Esto se debe a que los ganglios linfáticos se encargan de realizar el drenaje de líquidos que se acumulan en los tejidos de las extremidades debido al efecto de la gravedad. Al desaparecer los ganglios no se realiza el drenaje y se acumula líquido. A esta acumulación se le llama linfedema; se trata de una dolencia de carácter crónico con episodios de mejoría y de reagudización, y el tratamiento consiste en medidas posturales y compresivas preferentemente dirigidas por un especialista en rehabilitación. Este fenómeno no siempre se produce; sobre todo ocurre en los pacientes que tienen problemas circulatorios.

En la extirpación del melanoma se recomienda la extirpación de un margen de piel sana alrededor de la lesión de tamaño variable, que oscila de 0,5-3 cm, en función de la profundidad del melanoma en la piel (p. ej. para melanomas profundos, con espesores superiores a 4 mm, se recomienda un margen de piel de 3 cm). En algunos casos, el defecto originado en la piel por la extirpación se puede cerrar fácilmente aproximando bordes. Pero cuando no es posible el cierre de esta manera se recurre a injertos o colgajos cutáneos. El injerto se obtiene de otra parte del cuerpo, generalmente las piernas o la región glútea.

### ¿Qué es y por qué me tienen que hacer el ganglio centinela?

El melanoma es un tumor con tendencia a diseminarse a través de la vía linfática. Esta diseminación se produce de forma ordenada y secuencial. La biopsia del ganglio centinela es una técnica que permite identificar el primer ganglio al cual se ha podido producir esa diseminación y que se encuentra entre el melanoma y la región ganglionar correspondiente. Para identificarlo se inyecta alrededor del melanoma o de la cicatriz un trazador que se absorbe por vía linfática hasta que llega a un ganglio, el ganglio centinela. Este ganglio se extirpa y se envía a anatomía patológica para su estudio. A veces el tumor puede drenar por varias vías y el trazador va a parar a varios ganglios que pueden estar en la misma área linfática o en diferentes, por lo que no hay un solo ganglio centinela sino varios. Siempre se deben biopsiar todos los ganglios centinelas para su estudio. En las extremidades inferiores habitualmente el ganglio o los ganglios centinelas se identifican en la ingle del mismo lado, y en las extremidades superiores en la axila. En los melanomas localizados en espalda, tórax o abdomen, el trazador puede migrar a una o varias áreas linfáticas (axilas, ingles). Los melanomas localizados en cabeza o cuello suelen presentar varias vías de drenaje debido a la riqueza en vasos y ganglios linfáticos de esa zona corporal. En ellos, la identificación del ganglio centinela puede resultar más compleja.

Si el ganglio centinela está metastatizado por células de melanoma es necesario realizar una extirpación de todos los ganglios presentes en esa área linfática. Esto se conoce como linfadenectomía o vaciamiento ganglionar. Esta intervención es necesaria puesto que si el ganglio centinela está afectado por melanoma, otros ganglios han podido también afectarse. El estudio de estos ganglios en anatomía patológica nos confirmará si estaban o no afectados por melanoma. Cuando la biopsia del ganglio centinela demuestra que este ganglio no está invadido por melanoma no es necesaria ninguna otra intervención. En estos pacientes, con ganglio centinela no metastatizado, se consigue evitar la realización de una linfadenectomía con las secuelas que esta intervención conlleva.

### En caso de que aparecieran metástasis, ¿existen tratamientos? ¿Qué es la inmunoterapia?

Existen varios agentes quimioterápicos que han mostrado actividad en melanoma. Existen varios protocolos de administración, pero los de dosis única administrada cada 3-4 semanas son los más habitualmente utilizados. La toxicidad más importante consiste en náuseas y/o vómitos los días después de la administración. También la toxicidad hematológica, que consiste en anemia y descenso de niveles de glóbulos blancos y plaquetas, aunque no suele ser muy acusada. Se pueden realizar tratamientos que combinen varios de estos fármacos, con lo que se consigue mayor tasa de respuestas, pero el beneficio de estas combinaciones, hoy por hoy, no está claro, y sí se incrementa la toxicidad del tratamiento.

La quimioterapia se administra por vía endovenosa, pero existen otras modalidades de administración. Una de ellas es la perfusión aislada de una extremidad que trata de hacer llegar la mayor cantidad posible de fármaco a una zona concreta del organismo, con lo que se evita la toxicidad generalizada. Este tipo de tratamiento puede ser beneficioso en pacientes con afectación sobre todo cutánea o linfoganglionar focalizada en una extremidad. Puede asociarse o no

a hipertermia. En cualquier caso, esta técnica se realiza en centros especializados y por ahora forma parte de protocolos de investigación.

La inmunoterapia o terapia biológica en melanoma ha supuesto una de las grandes líneas de investigación en esta enfermedad, y continúa siéndolo. La inmunoterapia se basa en que la reacción del sistema inmune del paciente con melanoma puede frenar el avance de la enfermedad. La terapia biológica trata de estimular al sistema inmune con la finalidad de que pueda actuar más eficazmente en su lucha contra la enfermedad.

Existen varios tipos de terapia biológica:

- Citoquinas: son sustancias producidas por el propio organismo que se administran en mayor cantidad de la que se produce naturalmente con la finalidad de modular y estimular el sistema inmune. Algunas tienen efecto directo sobre el propio tumor.
- Vacunas tumorales: es un sistema parecido al de las vacunas contra los virus. Al inocular al paciente un fragmento diminuto de melanoma que se ha tratado de una forma especial en el laboratorio se busca estimular el sistema inmune del paciente para desencadenar una respuesta frente al mismo. Por desgracia están todavía en fase de investigación y los resultados por el momento no son muy prometedores.
- Nuevos fármacos que actúan produciendo muerte celular, inhiben procesos de crecimiento celular, etc. que todavía están en fase experimental. Son tratamientos que están todavía en una fase inicial de investigación. Este tipo de tratamientos se pueden recibir en algunos centros dentro de ensayos clínicos o de protocolos de investigación, pero todavía no se ha demostrado su efectividad por completo, por lo que su uso no se ha generalizado.

## Decálogo de consejos para el paciente

- ▶ Evite la exposición abusiva al sol y a los rayos ultravioleta.
- ▶ Si va a exponerse al sol utilice cremas de protección 15 como mínimo, gafas de sol con filtro para rayos ultravioleta y sombrero.
- ▶ Si su piel es muy blanca y/o tiene los ojos claros y/o es rubio o pelirrojo extreme las medidas de prevención.
- ▶ Realice exámenes periódicos de la piel.
- ▶ Acuda al dermatólogo si aparece un signo sospechoso en un lunar.
- ▶ La técnica del ganglio centinela, que indicará el especialista cuando sea necesaria, es muy importante para saber cuándo ha de realizarse un vaciamiento ganglionar.
- ▶ La cirugía es el tratamiento de elección en los casos en que es posible.
- ▶ Participe con su oncólogo en las decisiones terapéuticas comprendiendo los riesgos, beneficios y efectos secundarios de los tratamientos.
- ▶ En esta enfermedad hay tratamientos distintos de la quimioterapia, como la inmunoterapia con interferón, que tienen un papel importante en las situaciones que indique su especialista, incluso en algunos casos después de haber extirpado la lesión.
- ▶ En casos avanzados le recomendamos participar en ensayos clínicos que le permitirán utilizar fármacos en fase experimental que pueden mejorar su pronóstico.

## Páginas web recomendadas

- ▶ [www.melanoma.com](http://www.melanoma.com)
- ▶ [www.melanoma.org](http://www.melanoma.org)
- ▶ [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- ▶ [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)
- ▶ [www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov)
- ▶ [www.mpip.org](http://www.mpip.org)