

TOP SCREENING MELANOMA STOP DE LA SECUENCIA NEVUS MELANOMA

*Dr. Alberto del Valle Manteca
Licenciado Especialista en Anatomía Patológica
E-mail: alvam@telefonica.net (Enero 2023)*

El melanoma es el tumor cutáneo con mayor mortalidad. El melanoma cutáneo reúne unas características ideales para reducir la mortalidad a cero melanoma, sin tasa de casos de incidencia y de prevalencia. Estas características del melanoma son:

- a) Una etiología principal físico-ambiental que son los rayos solares UV y otras secundarias de naturaleza genética.
- b) Un fácil diagnóstico por inspección personal de una macula pigmentada de nueva aparición cutánea o bien de una lesión pigmentada de localización cutánea previamente reconocida.
- c) Lesiones que tienen una evolución predictiva de malignidad, en un periodo de variable duración (años o meses), según el diagnóstico clínico de la lesión.
- d) De tratamiento únicamente quirúrgico de margen de resección mínima.
- e) Pronóstico de curación.

Los datos epidemiológicos del melanoma presentados por la Infografía de REDECAM (Red Española de Registro de Cáncer Melanoma) y la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) publicados el 9 de Agosto de 2022 en Somos Pacientes, muestran que:

La Incidencia del Melanoma cutáneo aumenta en España, con un incremento de la Tasa de Incidencia por cada 100000 habitantes desde 2002 a 2022, la cual ha pasado de 10,5 a 16,3 en mujeres, y de 10,8 a 14,6 en hombres. La incidencia de nuevos casos para el 2022 se estima en 7474 lo que supone una tasa de incidencia de 16 casos por cada 100000 habitantes (4092 melanomas en mujeres y 3377 en hombres). La incidencia por grupos de edades detectan dos picos uno de 44% para mayores de 65 años, otro de 39% para edades de 45 a 64 años, un tercero menos significativo del 17% par edades de 0 a 44 años.

La Mortalidad del melanoma registrada es de 1079 casos en el año 2020 (655 hombres y 424 mujeres) situando al Melanoma como la 18ª causa de mortalidad en las mujeres y la 21 en los hombres. La tasa de mortalidad para el grupo de mayores de 65 años representaba el 70%, de 23% para edades de 45 a 64 años y un 7% para el grupo de 0 a 44 años.

La supervivencia del melanoma a los 5 años mostro un aumento de la tasa de supervivencia en el periodo 2008 a 2013 con respecto al periodo anterior del 2002 a 2007.

Datos epidemiológicos en otros países:

Estados Unidos año 2022: Incidencia: 99780 total = 57180 hombres + 42600 mujeres. Mortalidad: 7650 total = 5030 hombres + 2570 mujeres. Supervivencia: 5 años, 93 % de los casos < 1 mm de Índice de Breslou.

Australia año 2022: Incidencia: 17756. Tasa hombres 55,8% + tasa mujeres 42,2% / 100000. Mortalidad: 1281 = 825 hombres + 458 mujeres. Supervivencia: 5 años 93% de los casos

Nueva Zelanda año 2020: Incidencia: 5123. Mortalidad: 612.

Países Europeos en año 2019: Dinamarca.- Incidencia 11128. Tasa 19/100000. Holanda.- Incidencia 7100. Mortalidad 824. Noruega.- Incidencia 10216, Tasa 18,8/100000. Suecia.- Incidencia 1876 Tasa 18/100000. Finlandia.- Incidencia 6980, Tasa 12,6/100000. Italia.- incidencia 7000, Mortalidad 824. Inglaterra.- Incidencia 16200.

ETIOLOGÍA: la formación del melanoma se debe a una combinación de factores de riesgos ambientales, genéticos e individuales:

F. Ambientales: El 70% de los melanomas se debe a exposición a los rayos UV solares y rayos UV de cámaras y lámparas de bronceado. El daño de los rayos UV solares aumenta en relación con latitud geográfica, profesión, ocio. También aumenta por la incidencia horaria, estacional y tiempo de exposición.

F. Genéticos: aproximadamente el 10% de pacientes con melanoma refieren antecedentes familiares incluyen mutaciones en los genes CDKN2A, CDK4, BEP1, ACD, TERF21P y TERT , que se relacionan con el 50 % de los casos de melanoma familiar.

F. Individuales:

- Aumentan el riesgo de melanoma el antecedente personal y familiar de melanoma.
- Número elevado de nevos o lunares adquiridos.
- Presencia de nevos congénitos gigantes.
- Presencia de nevos atípicos sin historia familiar.
- Fototipo mayor riesgo de desarrollar melanoma en personas de piel blanca, que en negros y asiáticos.
- Edad más frecuente en personas mayores
- Quemaduras. Agentes físicos, químicos e inmunológicos.

LA PATOGENIA: El 75% de los melanomas se forman de nuevo y el 25% sobre un nevus pre-existente. El melanoma cutáneo se origina por daño o mutaciones del DNA de los melanocitos por acción los rayos UV. Estos melanocitos mutados desencadenan una proliferación o aumento descontrolado de células neoplásicas cargadas de pigmento de melanina ubicadas en la epidermis. Estos melanocitos desarrollan una macula pigmentada denominada lunar o nevo, que por una primera fase de crecimiento radial lento de años o meses, se extiende en superficie por una expansión en dirección horizontal y en grosor por expansión ascendente. En una segunda fase experimenta un rápido crecimiento vertical que infiltra la dermis cutánea, y las células en este nivel pueden desarrollar una capacitación para metastatizar.

FORMAS CLÍNICAS DE MELANOMA: melanoma cutáneo y melanoma no cutáneo.

Melanomas cutáneos: Existen tres formas de melanoma de extensión superficial de crecimiento radial lento de larga duración, y una forma nodular de crecimiento vertical rápido de corta duración

- El melanoma de extensión superficial representa el 70% de los melanomas, originado a partir de un lunar inicial o previo de cualquier localización cutánea, con una evolución de 1 a 5 años para alcanzar el tamaño de una placa pigmentada de 1 a 2,5 cm en una edad media de 44 años. El daño solar es bajo. La patología molecular se relaciona con mutación en BRAF pV600
- Lentigo melanoma representa el 10 al 15% de los melanomas, que se origina a partir de una placa pigmentada con afectación únicamente en la epidermis conocida como lentigo maligno, que evoluciona a lentigo melanoma cuando invade el dermis, en una duración de 5 a 20 años. El daño solar es alto. Patología molecular con mutaciones en NF1, NRAS y KIT.
- Melanoma lentiginoso acral representa el 2 a 8% de los melanomas surge de un nevus acral localizado en palmas plantas e uñas en personas de raza negra y asiática alrededor de los 65 años, con un periodo de evolución de 1 a 3 años. No relacionada con daño solar. Patología molecular asociado a mutaciones en genes CCND1, KIT y TERT.
- El melanoma nodular se origina en la segunda fase del melanoma por un crecimiento vertical de corta duración 6-18 meses.

Melanomas no cutáneos u ocultos:

- Melanoma en mucosas: localizados en mucosa genital, oral, nasal y conjuntiva. Tienen una fase de crecimiento radial. No tienen relación con daño solar. Patología molecular relacionada con mutación en KIT y RAS.
- Melanoma ocular: melanoma de coroides.

DIAGNOSTICO CLINICO: Diagnóstico clínico del melanoma se basa en la observación de una macula pigmentada o lunar plano de nueva aparición, que inicialmente por crecimiento radial muestra una extensión superficial por su expansión horizontal, y también una elevación de la mancha o pápula por su expansión ascendente que aumenta lentamente para alcanzar el tamaño de una placa pigmentada de 1 a 2 cm. Este lunar maculo-papilar durante su fase de crecimiento radial en un periodo de años o meses, presenta unos signos de alerta definidos por las siglas ABCDE (A: asimetría; B: bordes irregulares o escalonados; C: coloración heterogénea negruzca marrón, azul, rojo; D: diámetro menor superior de 6 mm; E: evolución aumento de tamaño, picor e inflamación). En caso de nevus o lunares previos la observación de estos mismos cambios alertan inicialmente la sospecha de melanoma, sin embargo la hemorragia y ulceración son signos más evolucionados.

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO: Muestra una proliferación de melanocitos neoplásicos de aspecto epitelial cargados de melanina, dispuestos en grupos o aisladamente que en fase de crecimiento radial ocupan toda la epidermis, la cual reacciona con una respuesta de hiperplasia epitelial, y en el dermis subyacente con un infiltrado linfocitario en banda. En fase de crecimiento vertical de corta duración, el melanoma muestra una masa nodular que infiltra la dermis por una proliferación de melanocitos neoplásicos de formas fusiformes, epiteliales o ambas, con una respuesta linfocito-histiocitaria.

PRONOSTICO DEL MELANOMA: El comportamiento biológico del melanoma se caracteriza por una primera fase de crecimiento celular radial que se localiza en epidermis, seguido de una segunda fase de crecimiento celular vertical que evoluciona invadiendo por continuidad los diferentes compartimentos del dermis. Las células a nivel del dermis muestran una capacidad para originar metástasis ganglionares por vía linfática, y metástasis viscerales por vía hemática. En consecuencia estos dos crecimientos continuos en su evolución determinan el Estadaje o Diagnóstico de Extensión del melanoma de significativa importancia para fines terapéuticos y de pronóstico.

El Estadaje del tumor, según la AMERICAN JOIN CÁNCER COMISION, basada en el estudio TNM, que utiliza los datos clínicos e histológicos en relación con el espesor del tumor o Índice de Breslou. Existen dos tipos de Estadaje uno Histológico (AJCC) y otro Clínico o Nivel de Clark. El estadaje de la AJCC (Americam Join Cancer Comision) está basado en la clasificación histológica TNM (Tumor, Nódulos, Metástasis), que utiliza datos histológicos y clínicos en relación con características del Tumor (espesor o Índice de Breslou), Nódulos presencia de Metástasis o ganglionares (número de ganglios afectados) por vía linfática, y Metástasis presencia de Metástasis viscerales Hígado, Pulmón, etc) por vía hemática, que permiten clasificar a los melanomas en Estadios Histológicos: 0, I, II, III, IV y en Estadios Clínicos: Localizado, Regional, y Metastásico o sistémico.

La **Clasificación Clínica o Nivel de Clark** es orientativa y está basada en el nivel de invasión de la dermis cutánea (Tabla 1).

TRATAMIENTO DEL MELANOMA: Depende del Estadaje Histológico y Clínico si es Localizado, Regional o Metastásico:

- En Estadio 0, Tis (Índice de Breslou < de 0,75 mm), con D. Clínico Localizado. Se realiza cirugía del tumor primitivo, con margen de seguridad de 5 mm. Sin riesgo de metástasis linfática.
- En Estadio I, T1 (Índice de Breslou < de 1mm), con D. Clínico Localizado. Se realiza cirugía del tumor primitivo, con margen de seguridad de 1 cm. Riesgo del 5% de metástasis.

tasis linfática. Estudio del ganglio centinela, si es positivo realizar disección linfática quirúrgica. Seguimiento para controlar recidivas.

- En Estadio II, T2 (Índice de Breslou de 1-2 mm, con D. Clínico Localizado. Se realiza cirugía del tumor primitivo, con margen de seguridad de 1-2 cm. Riesgo del 20-25% de metástasis linfática. Explorar afectación de ganglios por técnicas radiológicas (Ecografía, TAc, RM, PET). Si existen ganglios afectados realizar disección quirúrgica y tratamiento de inmunoterapia. Seguimiento de control de recidivas.
- En Estadio III, T3 (Índice de Breslou de 2-4 mm, con D. Clínico Regional. Se realiza cirugía del tumor primitivo con margen de seguridad de 2 cm. Riesgo 30-50% de metástasis linfática, y probabilidad de M1. Igual valoración diagnóstica de ganglios y tratamiento similar. La presencia de metástasis añadir tratamiento coadyuvante (quimioterapia, Inmunoterapia, inmunoquimioterapia, radioterapia).
- En Estadio IV, T4 (Índice de Breslou > 4 mm, con D. Clínico Metastásico. Se realiza cirugía de 2-3 cm. M1, y cualquier N (1, 2, 3). Tratamiento coadyuvante.

ESTADIAJE DE LA EXTENSION Y PRONOSTICO DEL MELANOMA EN RELACION CON EL GRADO DE BRESLOU							
ESTADIAJE MICROSCOPICO TNM (AJCM)						ESTADIAJE CLINICO	
ESTADIO	TUMOR	G. BRESLOU	N	M	DIAGNOSTICO CLINICO	REGION CUTANEA	NIVEL DE CLARK
E 0	Tis	< 0,75mm	N0	M0	D. Localizado	Epidermis	N I
E I	T1	< 0,75mm	N0	M0	D. Localizado	Dermis papilar	N II
E II	T2	> 0,75 <1,5 mm	N0	M0	D. Localizado	Dermis papilar-reticular	N III
E III	T3	> 1,5 <4 mm	N1(2, 3)	M0	D. Regional	Dermis reticular	N IV
E IV	T4	> 4 mm	Cualquier N	M1	D. General	Tejido subcutáneo	N V

Tabla 1

PRONOSTICO DEL MELANOMA: El pronóstico del melanoma depende principalmente del Índice de Breslou, (medida milimétrica del espesor tumoral, o distancia existente entre la capa granulosa epidérmica y el punto cutáneo más profundo), que mide la invasión cutánea o niveles de dermis. Menor valor pronóstico tiene el índice mitótico (número de mitosis por mm cuadrado), la presencia de ulceración. Existen otros factores que pueden influenciar en el pronóstico como son la localización cutánea (cuero cabelludo manos y pies peor) sexo (mujer mejor pronóstico, edad (mayor edad peor pronóstico), respuesta inflamatoria mejor pronóstico, etc.

El pronóstico valora la supervivencia del melanoma a los cinco años que según las Estadísticas Cáncer Net (Tabla 2):

SUPERVIVENCIA DEL MELANOMA			
GRADO DE BRESLOU		SUPERVIVENCIA	%
< 1 mm	N0	5 años	93 a 99 %
> 1 mm	N0	5 años	80 %
< 4 mm	N+	5 años	68 %
< 4 mm	M1	5 años	30 %

Estadística del melanoma aprobado por la junta editorial del cáncer Net 02/2022

Tabla 2

COSTE DEL MELANOMA CUTANEO: El coste personal del melanoma cutáneo varia según su Estadio Histológico que determina un pronóstico o tasa de supervivencia a los 5 años, desde el

momento del diagnóstico. El coste valora los gastos del diagnóstico, tratamiento y seguimiento para controlar recidivas del tumor. En la Tabla 3 se expone la cifra de coste individual en euros de cada Estadio Histológico en relación con el año de supervivencia.

Costes del diagnóstico/tratamiento/seguimiento del melanoma cutáneo por estadios

Procedimientos al diagnóstico/estadios	IA	IB-IIA	IIB-IIC	III	IV
Escisión de lesión primaria	2.591,11	2.591,11	2.591,11	2.591,11	2.591,11
Ampliación de márgenes y BSGC (N0)	–	6.977,08	6.977,08	–	–
BSGC, linfadenectomía y adyuvancia (N1)	–	–	–	23.823,14	–
Tratamiento sistémico (M1)	–	–	–	–	82.173,13
Seguimiento un año	512,48	1.024,96	3.503,48	3.503,48	3.503,48
Total costes primer año	3.103,59	10.593,15	13.071,67	29.917,73	88.267,72
Seguimiento 3 años	1.537,44	3.074,88	10.510,44	10.510,44	10.510,44
Total costes a 3 años	4.128,55	12.643,07	20.078,63	36.924,69	95.274,68
Seguimiento a 5 años	2.562,40	4.099,84	14.152,34	14.152,34	14.152,34
Total costes a 5 años	5.153,51	13.668,03	23.720,53	40.566,59	98.916,58
Seguimiento a 10 años	3.344,90	5.121,04	23.257,09	23.257,09	23.257,09
Total costes a 10 años	5.936,01	14.689,23	32.825,28	49.671,34	108.021,33

BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela; N0-N1: sin/con afectación ganglionar.

Los costes totales en 5 años se resaltan en rojo

Tabla 3 (Estudio descriptivo de coste de melanoma cutáneo en diferentes Estadios. Acta dermo-Sifilografica. Volumen 8-Nº 3)

Una vez comentado todos los diagnósticos del melanoma cutáneo, es necesario entrar a analizar cómo podríamos mejorar la enfermedad tumoral del melanoma:

Los costes totales resultan de multiplicar la Incidencia o el número de casos x el coste del diagnóstico del Estadio en el año de prevalencia. Los costes son desorbitados, sirva de ejemplo que la Incidencia en España es de 7000 casos anuales, y una mortalidad de 1000 casos anuales. Si en el recuadro rojo, consideramos que dentro de la incidencia anual el número de casos en Estadio I es de 6000 con un pronóstico de supervivencia del 93-99% de 5 años, resulta que el gasto es 6000 casos x 5153 euros = 30.918.000 euros, a los que hay que añadir los gastos de mortalidad de 1000 casos anuales en estadio IV con un pronóstico de supervivencia a los 5 años del 30%, el resultado es de 1000 x 98916 = 98.916.000 euros, con un gasto total de 129.834.000 euros a los 5 años. En este ejemplo hemos utilizado unas cifras seguramente no exactas, más bien orientativas del coste económico en 5 años para una enfermedad oncológica cutánea, sin contabilizar el flujo anual sucesivo de cuatro años de nuevos melanomas. La cifra es de gran magnitud sin tener referencia del número de casos que corresponde a Estadios II y III que reducen el número de casos del Estadio I.

El melanoma cutáneo es una enfermedad global con diferentes datos epidemiológicos de incidencia, mortalidad, y supervivencia en los diferentes países, tanto en países subdesarrollados como en países desarrollados que están mencionados, diferencias que dependen del nivel educativo, sistema de salud y riqueza económica.

En estos momentos los datos de incidencia aun en países con alto nivel educativo, reflejan un incremento de la tasa/100000 habitantes, debido a una causa natural como consecuencia del deterioro de la capa de ozono y otra personal por falta suficiente de medidas de protección: ropa, gorras, viseras, gafas, sombrillas y cremas de protección para evitar la solar exposición

crónica, intermitente y de intensidad, en personas que trabajan al aire libre y en turistas, con diferentes fototipos de piel y de hábitos sociales. Sin embargo los datos de mortalidad disminuyen y los de supervivencia aumentan, los cuales están relacionados con el diagnóstico precoz del melanoma, pero que resultan insuficientes y de alto coste, hasta en los países más desarrollados. Disyuntiva señalada en Australia que se plantea el diagnóstico de melanoma cero, pues siendo un país con uno de los mejores programas de concienciación del melanoma para reducir las cifras de incidencia y mortalidad, admite un importante problema de Salud Pública de aproximadamente 1000 muertes anuales con un coste de 300 millones de euros australianos (unos 176 millones de euros). En países subdesarrollados presentan una mayor mortalidad, con un gasto inasumible, y con una supervivencia muy inferior en todos los Niveles de Clark.

El diagnóstico precoz pretende lograr diagnóstico de melanoma in situ o en Estadio I, que significan una supervivencia del 93-99% a los 5 años, pero que ya suponen un alto coste económico, mayor aun en cuanto existan datos relevantes de mortalidad como se pueden valorar en la tabla 3 de coste económico.

El diagnóstico precoz requiere una concienciación personal por parte del paciente que debe estar educado e instruido por la infografía del melanoma, elaborada por la SEOM que expone en campañas de: información, publicidad, divulgación televisiva, anuncios de postes en espacios sanitarios, reivindicación del día mundial del melanoma 23 de mayo, resaltando en todos los ámbitos la importancia de los signos de alerta del melanoma, con imágenes digitales de nevos pigmentados sospechosos de malignidad, de fácil acceso en la red telemática. El paciente alertado por la inspección ocular de una lesión pigmentada nueva o adquirida, debe acudir inmediatamente a una consulta médica con las imágenes registradas, para que equipo médico le examinen la lesión por inspección clínica, dermatoscopia y consideren la indicación quirúrgica de la lesión para confirmar un diagnóstico.

Todo diagnóstico precoz que persiga y confirme Melanoma Tis, o Estadio I tiene un buen pronóstico de curación, pero un elevado coste. Esta conducta de diagnóstico que empieza a cuestionarse, debe tener una mejor propuesta, concretamente un Diagnóstico 0 melanoma, o no diagnosticar melanomas.

TOP SCREENING MELANOMA - STOP DE LA SECUENCIA NEVUS MELANOMA propone un criterio de **Etiopatogenia** para diagnosticar una lesión conocida o una nueva lesión histológica. Este criterio de Etiopatogenia ya es conocido en la Patología Oncológica, concretamente en el Cáncer de Colon parando la secuencia Pólipo-Adenocarcinoma, conducta de eliminación de todo tipo de pólipo para erradicar el Cáncer de Colon.

La alternativa para no diagnosticar melanomas significa realizar profilaxis quirúrgica de todas las lesiones pigmentarias clínicamente diagnosticadas, que pueden desarrollar melanoma en un periodo de tiempo conocido como son: el lentigo maligno, nevos acral, nevos mucosos, nevos displásicos, etc.

En cuanto a los **nevus comunes** deben ser vigilados y controlados para detectar el nevos clínicamente denominado **patito feo** y lo mismo hay que hacer con el **nevus de nueva aparición**, utilizando la nueva infografía orientativa, registrando imágenes digitales de las lesiones en cámaras digitales, con fecha de inicio y fechas sucesivas de la evolución periódica mensual o bimensual etc., que comprueben el incremento periódico de tamaño, nunca mayor de 6 mm el diámetro menor y algunos otros cambios (grosor, color), datos incipientes anteriores a los signos propios de la alerta de melanoma. Estas lesiones registradas serán estudiadas en consulta médica para definir un diagnóstico clínico e histológico después del tratamiento de la cirugía menor.

CONCLUSION: La solución del melanoma cutáneo pasa por el diagnóstico de la Etiopatogenia del nevos, que plantea una terapéutica por cirugía menor sustituyendo el lunar por una cicatriz, con un resultado pronóstico de curación, y un mínimo coste económico. Este nuevo enfoque de la enfermedad cutánea por melanoma no requiere una infraestructura especial para su

aplicación, y sin embargo representa un cambio de gran magnitud en la patología oncológica, con un mínimo coste económico.

La programación en la Sociedad, Sanidad y Administración de una nueva guía para la lucha contra el melanoma, tiene unos objetivos de diagnóstico preventivo, pronóstico de curación libre de seguimiento, simple tratamiento quirúrgico, todos ellos con mínimo coste económico. La aplicación de esta programación es de fácil aceptación para cualquier país subdesarrollado y su instauración no necesita una gran infraestructura para iniciar su actividad.

Considerando que la incidencia del melanoma para el año 2020 en el mundo fue 324.635 casos (Estadística Cancer.Net 02/2022), simplemente contrastemos lo que significaría este nuevo modo de actuar en la patología del melanoma.