
GROWING UP IN ONCOLOGY

MELANOMA DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Ana Cebollero(HUMS, Zaragoza)

COMO INTRODUCCIÓN...

- ▶ El melanoma es una proliferación maligna de los melanocitos, que en la mayoría de las ocasiones se desarrolla en la piel(>95%)
- ▶ Es más frecuente en la raza blanca
- ▶ Cada año se diagnostican alrededor de 160.000 casos de melanoma cutáneo en el mundo (más del 80% en Australia, Europa y EEUU)
- ▶ En España constituye entre 4-10% de cánceres diagnosticados
- ▶ De forma global existe un aumento en la incidencia y mortalidad en las últimas décadas, aunque la mortalidad parece que se ha estancado

Datos epidemiológicos

▶ DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

- ▶ El riesgo varía según la pigmentación cutánea y la exposición a radiación UV solar, por lo que la incidencia más elevada la sufre la población de raza blanca de Australia y Nueva Zelanda.
- ▶ Las tasas de incidencia en España son similares a la media de los países meridionales de Europa (4,8 para hombres y 5,9 para mujeres).

▶ TASAS DE INCIDENCIA POR EDADES Y POR SEXO

- ▶ El melanoma es un cáncer muy raro en la edad infantil, empezando a aumentar su incidencia a partir de los 15 años e incrementándose de forma constante con la edad.
- ▶ En España 1/3 de los casos se diagnostican antes de los 50 años.
- ▶ La incidencia es similar en ambos sexos.

FACTORES DE RIESGO

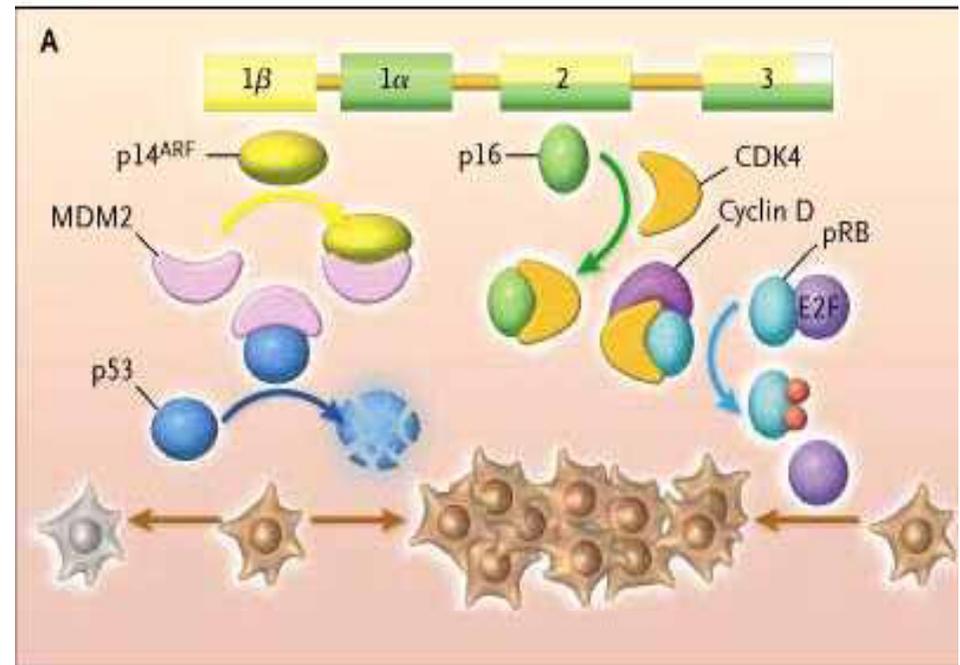
- ▶ Estudios epidemiológicos sugieren como principal factor etiológico la **exposición al sol** (también intervienen factores personales) y dos factores de riesgo: **el fenotipo cutáneo y ciertos defectos genéticos**.
- ▶ Son los rayos UV (tanto A como B) los que pueden causar mutaciones responsables del desarrollo de un melanoma. Además, también es importante la forma en que nos exponemos:
 - * **Exposición intermitente frente a continua**: parece ser que en las personas con exposición crónica la propia radiación pondría en marcha mecanismos de reparación del ADN que no ocurriría en la exposición breve y extensa
 - * **Quemaduras solares**, principalmente en los primeros años de vida
- ▶ El uso de lámparas solares de bronceado parece ser que aumenta el riesgo de padecer melanoma, así como la obesidad

FENOTIPO CUTANEO

FOTOTIPO	DESCRIPCIÓN	EJEMPLO
I	Blanco, siempre se quema nunca se broncea	Pelirrojo, pecoso
II	Blanco, siempre se quema a veces se broncea	Rubio, ojos azules
III	Blanco, a veces se quema siempre se broncea	Blancos
IV	Blanco, raras veces se quema siempre se broncea	Mediterráneos
V	Moreno moderadamente pigmentado	Latinoamericanos

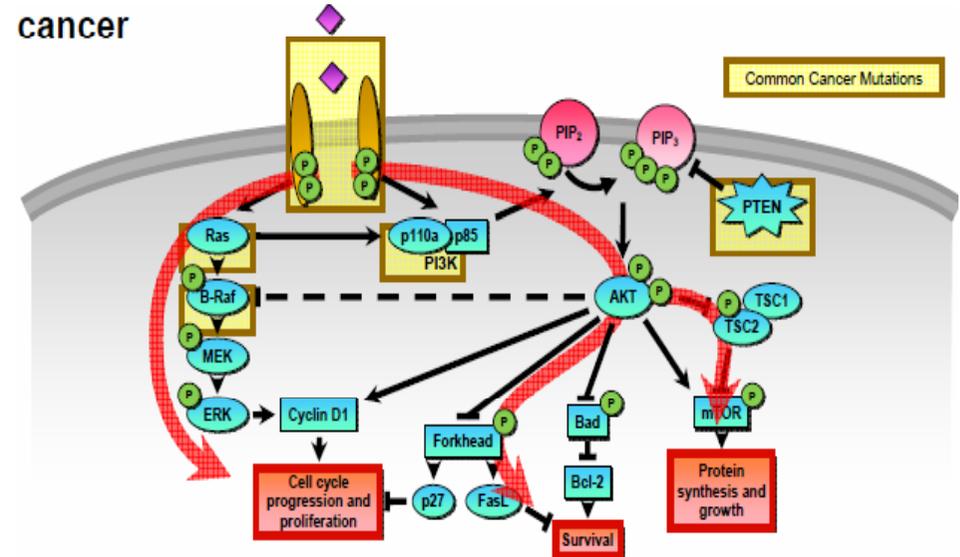
DEFECTOS GENÉTICOS

- ▶ Los defectos genéticos relacionados con el melanoma: se han descrito, principalmente la inactivación de genes supresores de tumores como CDKN2A/p14ARF, CDKN2B y la activación del oncogén BRAF.



B-RAF es un oncogen que está implicado en la vía de señalización Ras/RAf/MAPK y regula la respuesta celular a partir de las señales emitidas por los receptores de factores de crecimiento.

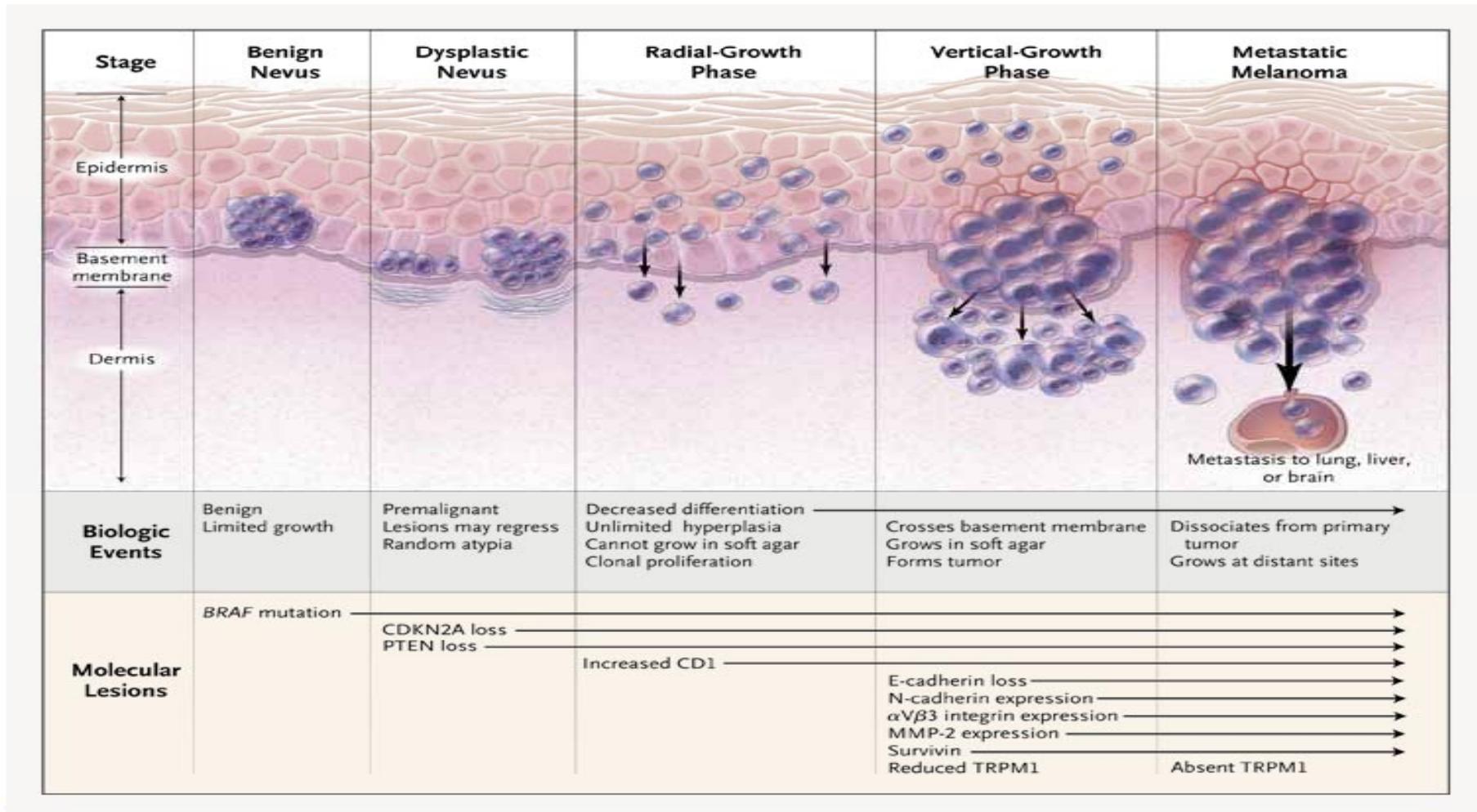
Otros genes implicados en el melanoma y en estudio son el de la ciclina D1, PTEN, RB y diversos genes relacionados con la reparación del ADN y el xeroderma pigmentoso.



¿Son importantes los antecedentes de melanoma?

- ▶ Los ptes han padecido un MM tienen un riesgo casi 10 veces mayor de padecer un segundo MM, y casi el 10% mutaciones en CDKN2A
- ▶ Aproximadamente 1 de cada 10 ptes con MM tienen algún antecedente familiar. El riesgo de padecer melanoma aumenta hasta 8 veces si hay un familiar de 1º grado afecto.
- ▶ **El síndrome del melanoma familiar**
 - Muy poco frecuente. Herencia AD.
 - Varios miembros afectados en más de una generación.
 - Suele aparecer antes de 40 años y puede ser múltiple, principalmente si va precedido de nevus displásicos.
 - Los melanomas suelen ser más superficiales que los de la población general (mejor pronóstico).
 - Puede asociarse al cáncer de páncreas y al astrocitoma.
 - La alteración genética más frecuente en estas familias es una mutación en p16 (CDKN2A).

FASES DE PROGRESIÓN DEL MELANOMA



DIAGNÓSTICO



Localización: piel y en mucosas

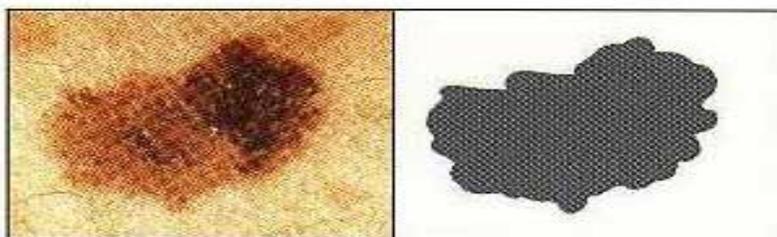
Localización + frecuente: en piernas en mujeres y en tronco en los varones.

Los signos son: el cambio de color, de tamaño, de forma de una lesión pigmentada. Es frecuente el prurito y en ocasiones ulceración y hemorragia.

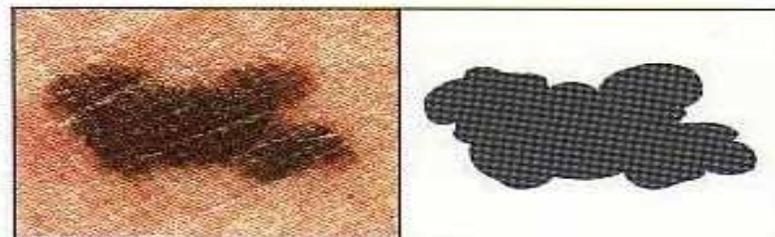
DIAGNÓSTICO

LOOK FOR DANGER SIGNS IN PIGMENTED LESIONS OF THE SKIN

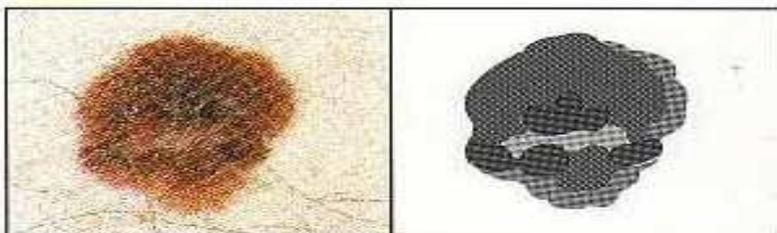
Consult your dermatologist immediately if any of your moles or pigmented spots exhibits:



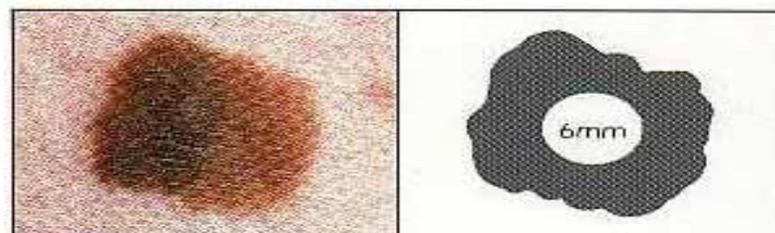
A Asymmetry-one half unlike the other half.



B Border irregular-scalloped or poorly circumscribed border.



C Color varied from one area to another; shades of tan and brown; black; sometimes white, red or blue.



D Diameter larger than 6mm as a rule (diameter of pencil eraser).



Una iniciativa de la SEOM para
Residentes y Adjuntos Jóvenes

DIAGNÓSTICO

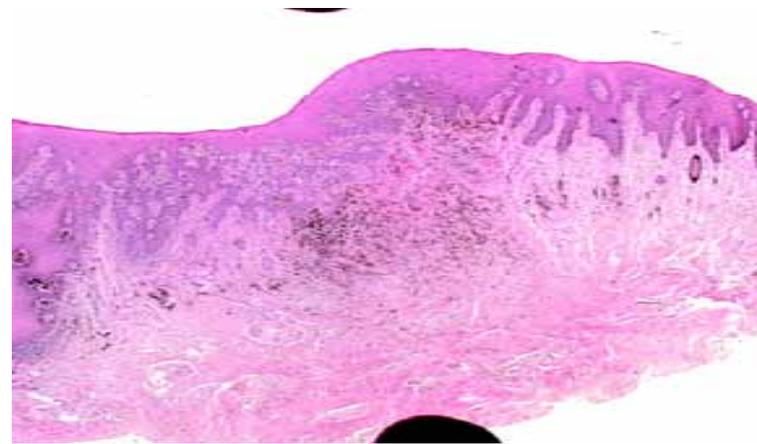
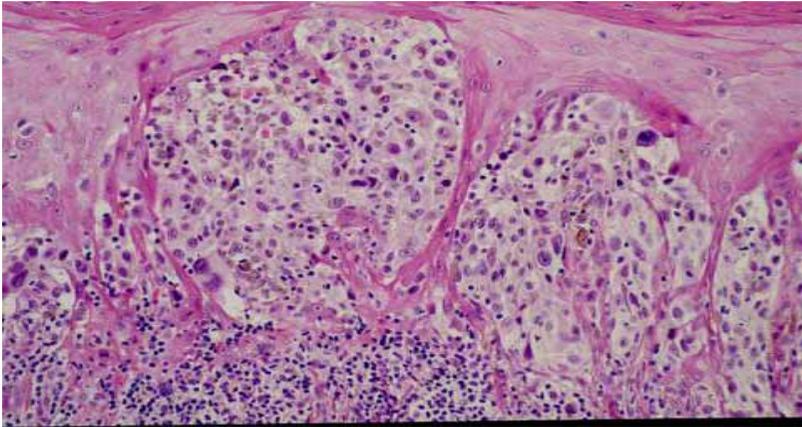
- ▶ La dermatoscopia es una práctica rutinaria y casi obligada en la evaluación de las lesiones pigmentadas (incremento del 19% en la sensibilidad y 6.2% en la especificidad del diagnóstico)
- ▶ Permite visualizar estructura/color epidermis, unión dermoepidérmica y dermis.
- ▶ El método que sigue la dermatoscopia para llegar al diagnóstico de una lesión pigmentada es un algoritmo en dos etapas:
 - clasificar las lesiones como melanocíticas o no melanocíticas.
 - Si la lesión es melanocítica se pasa a una segunda etapa en la que debe diferenciarse entre lesiones malignas y benignas

FORMAS CLÍNICOPATOLÓGICAS

▶ A finales de la década de los 60 Clark et al propusieron la clasificación del melanoma en 4 tipos distintos, basándose en rasgos clínicos y anatomopatológicos, que reflejan su patrón de crecimiento:

1. Melanoma extensión superficial
2. Melanoma nodular
3. Melanoma lentigo maligno
4. Melanoma lentiginoso acral

MELANOMA EXTENSIÓN SUPERFICIAL



- Es el más frecuente en la población caucasiana (70%).
- En mujeres aparece más frecuentemente en las piernas, y en la parte superior de la espalda en los hombres
- Fundamentalmente entre los 40-50 años.
- Se inicia de forma discreta, como cambios de color o alteraciones en los bordes de una lesión pigmentaria previa. Ojo: Prurito!

MELANOMA NODULAR

- ▶ Segundo tipo más frecuente (15-30%).
- ▶ Existe crecimiento vertical desde el principio por lo que tiene gran capacidad metastásica.
- ▶ Afecta a todas las razas y más al hombre que a la mujer.
- ▶ Suele iniciarse sobre los 50 años
- ▶ Localizaciones más frecuentes en el tronco, la cabeza y el cuello.



MELANOMA LENTIGO MALIGNO

- ▶ En ancianos con exposición crónica al sol, sobretodo en zonas expuestas como la cara.
- ▶ Es el menos frecuente (4-15% de los melanomas).
- ▶ Incidencia superior en la raza blanca (principalmente fototipos I y II), sin predilección por sexo.
- ▶ Su potencial invasor tarda años en manifestarse



MELANOMA LENTIGINOSO ACRAL

- ▶ Predomina en raza negra y asiática.
- ▶ El 10% de los melanomas
- ▶ Aparece sobre los 65 años y es más frecuente en varones.
- ▶ Localización más frecuente es la planta del pie.
- ▶ Suele presentar como una lesión pigmentada (marrón o negra) plana, de bordes irregulares y con zonas de regresión.



OTROS SUBTIPOS MENOS FRECUENTES

- ▶ El **melanoma de mucosas** (<4%). De evolución más agresiva. Más frecuente en mujeres. Suele aparece en la séptima década de la vida. Supervivencia a 5 años  25%
- ▶ El **melanoma desmoplásico**: Elevada tasa de recurrencias locales; suele asentar en cabeza, cuello y parte superior de la espalda. Generalmente se diagnostica a edades avanzadas. La mayoría se desarrolla a partir de un lentigo maligno.
- ▶ El **melanoma amelánico** (1.8% de los casos) es una forma nodular de lesión apigmentada desde el principio, más frecuente en extremidades.
- ▶ El **melanoma congénito** es una entidad extraordinariamente rara de melanoma consistente en la transmisión placentaria del tumor al feto de mujeres embarazadas con melanoma.

Bastian define 4 subtipos melanoma

según sus características genéticas, su localización anatómica y sus patrones de exposición solar:

- ▶ Melanomas no asociados a daño solar, relacionados con la exposición ultravioleta intermitente
- ▶ Melanomas asociados a daño solar, relacionados con la exposición ultravioleta crónica
- ▶ Melanoma acral
- ▶ Melanoma de mucosas

La activación constitutiva de la vía de señalización MAPK es una de las características moleculares esenciales del melanoma

BIOLOGIA MOLECULAR

	Arising from Skin Without Chronic Sun Damage	→	50% BRAF 20% NRAS	0% KIT
	Arising from Skin With Chronic Sun Damage	→	10% BRAF 10% NRAS	2% KIT
	Arising from Mucosal Surfaces	→	5% BRAF 15% NRAS	20% KIT
	Arising from Acral Surfaces	→	15% BRAF 15% NRAS	15% KIT
	Uveal Melanoma	→	25% GNAQ	55% GNA11

MELANOMA: VÍAS DE DISEMINACIÓN

- ▶ Linfática y Hematógena.
- ▶ Ganglios linfáticos regionales: 1º localización mxt en el 65% pacientes (Estadio III)
- ▶ El riesgo de desarrollar m. ganglionares varía de acuerdo con el espesor tumoral. La incidencia de metástasis ganglionares en melanomas con Breslow inferior a 0,8 mm es de aproximadamente un 1%; entre 0,8 y 1,49 mm de un 8%; de 1,5 a 4 mm de un 23% y los de tamaño superior a 4 mm de un 36%.
- ▶ Su búsqueda depende de la localización del tumor primario
- ▶ Supervivencias a los 5 años oscilan desde el 69% de los pacientes con micrometástasis en 1 solo ganglio y con tumor primario no ulcerado hasta el 13% de aquellos con afectación ganglionar macroscópica en más de 3 ganglios y ulceración del tumor primario

- ▶ Dentro del estadio III también se incluyen:
 - Metástasis en tránsito
 - Satelitosis.

- ▶ Estadio IV(metástasis a distancia).
 - El riesgo de metástasis es directamente proporcional al Breslow, de forma que si este es inferior a 1 mm el riesgo es del 2-10%; entre 1-4 mm el riesgo es del 20-25% y con breslow superiores a 4 mm es del 50-60%.
 - Las metástasis son más frecuentes en las áreas no viscerales (42-57%) como piel, tejido subcutáneo y ganglios linfáticos a distancia.
 - Las metástasis viscerales más frecuentes son las pulmonares (18-36%), hígado (14-20%), cerebro (12-20%) y huesos (11-17%)

ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Anamnesis/ exploración física completa

Estadios 0/IA: no se recomienda la realización de pruebas complementarias(NCCN guidelines)

Estadios IB/II: análisis(LDH) y Rx tórax

Estadios IIB/IIC: estudio de extensión con TAC/RM/PET

Ganglios linfáticos palpables/metástasis en tránsito: estudio completo con análisis, TAC body/PAAF adenopatías si se palpan

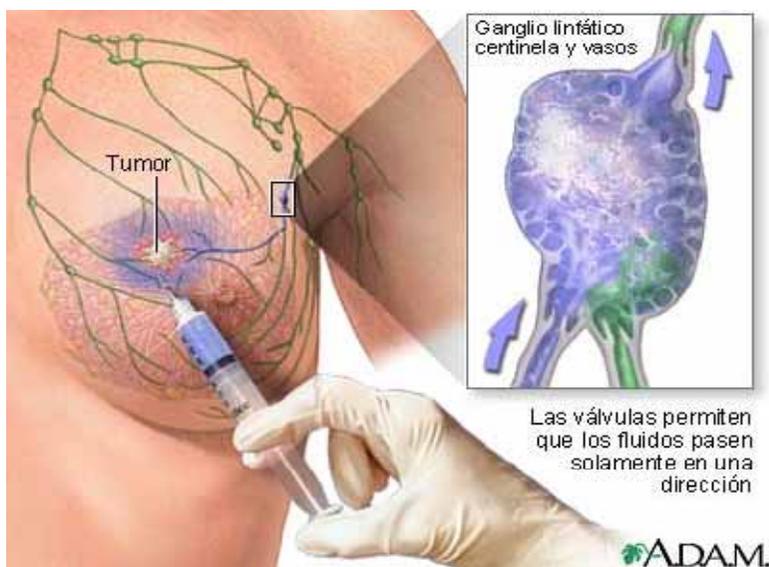
Según clínica: TAC/RM craneal y rastreo óseo

PET (Friedman KP, Wahl RL. Clinical use of positron emission tomography in the management of cutaneous melanoma. Sem Nucl Med. 2004; 34: 242-53):

Prueba de elección en:

- ptes de alto riesgo de enf sistémica de acuerdo con la extensión locorregional del tto
- ptes con sospecha de enf mtx
- enf mtx conocida de cuya respuesta o progresión dependa la indicación de ttos personalizados
- ptes con alto riesgo de recaída en el que se considere indicada una terapia agresiva.

GANGLIO CENTINELA



Mapeo linfático con linfoescintigrafía e inyección intradérmica de coloide para identificar el primer ganglio de la cadena linfática inmediatamente posterior al tumor primario

Método más sensible y específico para detección micrometástasis en nódulos linfáticos regionales

Factor pronóstico más importante en melanoma >1mm espesor

RECOMENDACIONES REALIZACIÓN GANGLIO CENTINELA

- No recomendado en pacientes con melanoma in situ o T1a
- Recomendado en pacientes con espesor Breslow >1mm
- En pacientes T1b:
 - 0.76-1.00mm: discutible
 - <0.75mm: en general no se considera, salvo que haya factores de mal pronóstico añadidos además de ulceración e índice mitótico aumentado, como invasión linfovascular, márgenes positivos o pacientes jóvenes

CLASIFICACIÓN TNM (AJCC 2009)

Table 1. TNM Staging Categories for Cutaneous Melanoma

Classification	Thickness (mm)	Ulceration Status/Mitoses
T		
Tis	NA	NA
T1	≤ 1.00	a: Without ulceration and mitoses < 1/mm ² b: With ulceration or mitoses ≥ 1/mm ²
T2	1.01-2.00	a: Without ulceration b: With ulceration
T3	2.01-4.00	a: Without ulceration b: With ulceration
T4	> 4.00	a: Without ulceration b: With ulceration
N		
N0	0	NA
N1	1	a: Micrometastasis* b: Macrometastasis†
N2	2-3	a: Micrometastasis* b: Macrometastasis† c: In transit metastases/satellites without metastatic nodes
N3	4+ metastatic nodes, or matted nodes, or in transit metastases/satellites with metastatic nodes	
M		
M0	No distant metastases	NA
M1a	Distant skin, subcutaneous, or nodal metastases	Normal
M1b	Lung metastases	Normal
M1c	All other visceral metastases	Normal
	Any distant metastasis	Elevated

Abbreviations: NA, not applicable; LDH, lactate dehydrogenase.
 *Micrometastases are diagnosed after sentinel lymph node biopsy.
 †Macrometastases are defined as clinically detectable nodal metastases confirmed pathologically.



ESTADIAJE

Table 2. Anatomic Stage Groupings for Cutaneous Melanoma

	Clinical Staging*				Pathologic Staging†		
	T	N	M		T	N	M
0	T1s	N0	M0	0	T1s	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0	IIA	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0		T2b	N0	M0
IIB	T3a	N0	M0	IIB	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0		T3b	N0	M0
IIC	T4a	N0	M0	IIC	T4a	N0	M0
	T4b	N0	M0		T4b	N0	M0
III	Any T	N > N0	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
				IIIB	T1-4a	N2a	M0
					T1-4b	N1a	M0
				IIIC	T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
					T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
				IV	Any T	Any N	M1
Any T	N3	M0					

*Clinical staging includes microstaging of the primary melanoma and clinical/radiologic evaluation for metastases. By convention, it should be used after complete excision of the primary melanoma with clinical assessment for regional and distant metastases.

†Pathologic staging includes microstaging of the primary melanoma and pathologic information about the regional lymph nodes after partial (ie, sentinel node biopsy) or complete lymphadenectomy. Pathologic stage 0 or stage IA patients are the exception; they do not require pathologic evaluation of their lymph nodes.



DIFERENCIAS ENTRE TNM 2002 Y 2010

INDICE MITÓTICO

METÁSTASIS GANGLIONARES/EN TRÁNSITO O SATELITES SIN TUMORE PRIMARIO SE CLASIFICAN COMO ESTADIO III

IHQ EN DIAGNÓSTICO GANGLIONAR

CANTIDAD DE TUMOR EN GANGLIO LINFÁTICO



MUCHAS GRACIAS



Una iniciativa de la SEOM para
Residentes y Adjuvlos Jóvenes

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica