

Normas de Diagnóstico y Tratamiento

MELANOMA MALIGNO

**DR. JOAO BAPTISTA DAPALMA
ONCÓLOGO MÉDICO
HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS**

**DR. LUIS ALBERTO CORRALES RODRÍGUEZ
MÉDICO RESIDENTE
HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS**

MELANOMA MALIGNO

Introducción

Con una incidencia que varía entre los 3-20 por 100.000 personas y una mortalidad de 2-4 por 100.000 personas, el melanoma maligno ha tenido un aumento en su incidencia en los últimos 25 años. Factores de riesgo asociados incluyen historia familiar, fenotipo, antecedente de nevus displásicos o atípicos, y exposición a la luz ultravioleta-B, siendo éste último el responsable del aumento observado.

Diagnóstico ^{1,2}

Historia clínica y examen físico. Valoración de factores de riesgo de melanoma como son: historia familiar de melanoma, historia de nevus displásico o historia personal de melanoma previamente. El examen físico debe incluir la descripción del sitio de la biopsia y de lesiones satélites o ganglios regionales.

Valoración patológica.

1. Biopsia: Deben reportarse los factores pronósticos adversos histopatológicos: márgenes profundos positivos, invasión linfo-vascular e índice mitótico ≥ 1 por mm².
 - a. Los factores que deben ser reportados son:
 - i. Grosor de Breslow
 - ii. Nivel de Clark en lesiones ≤ 1 mm.
 - iii. Márgenes profundos y periféricos.
 - iv. Índice mitótico.
2. Presencia de ulceración
3. Presencia de satelosis
4. En un futuro cercano los marcadores patológicos de mutaciones por biología molecular formaran parte esencial de la valoración patológica, ya que estos permitirán el uso de nuevos medicamentos actualmente en investigación.

Exámenes de laboratorio.

Se requiere exámenes de laboratorio rutinarios como hemograma, función hepática, función renal y perfil metabólico. Además se obtiene DHL que tiene valor pronóstico independiente. Otros marcadores séricos están en estudio.

Estadaje

El examen físico es de suma importancia para el estadaje de la enfermedad. Se deben identificar otras lesiones sospechosas hiperpigmentadas, tumores satélites, ganglios linfáticos regionales y datos de metástasis a distancia.

Además de un buen examen físico se deben emplear estudios de gabinete y otros procedimientos para una mejor determinación de la diseminación de la enfermedad. Estudios de imágenes como ultrasonido y TAC se han utilizado para la valoración de ganglios linfáticos de difícil palpación (i.e. TAC pélvico para valorar ganglios inguinofemorales). El ganglio centinela se ha utilizado recientemente como método para valorar la diseminación del melanoma.

La enfermedad se puede clasificar de acuerdo a la AJCC (American Joint Committee on Cancer). Con esto se ha logrado tener una mejor idea del pronóstico y del mejor tratamiento para obtener una mayor sobrevida.

AJCC	TNM	Sobrevida a 10 años (%)	Criterios para estadiaje
IA	T1a N0 M0	87,9	T1a = Breslow \leq 1mm, sin ulceración (U -) y Clark \leq III
IB	T1b N0 M0	83,1	T1b = Breslow \leq 1mm, con ulceración (U +) y Clark \geq IV
	T2a N0 M0	79,2	T2a = Breslow 1,01-2,0 mm, U -
IIA	T2b/T3a N0 M0	64,4/63,8	T2b = Breslow 1,01-2,0 mm, U + / T3 = 2,01-4,0 mm, U -
IIB	T3b/T4a N0 M0	53,9/50,8	T3b = Breslow 2,01-4,0 mm, U + / T4 = $>$ 4,0 mm, U -
IIC	T4b N0 M0	32,3	T4b = Breslow $>$ 4,0 mm, U -
IIIA	Cualquier Ta N1a/N2a M0	63,0/56,9	U -, N1a = 1 ganglio microscópicamente + / N2 = 2-3 ganglios
IIIB	Cualquier Tb N1a/N2a M0	47,7/35,9	U +, N1a = 1 ganglio microscópicamente + / N2 = 2-3 ganglios
IIIC	Cualquier Tb N1b/N2b M0	24,4/15,0	U +, N1b = 1 ganglio macroscópicamente + / N2 = 2-3 ganglios
	Cualquier T N3 M0	18,4	U - o U +, N3 = \geq 4 ganglios, metástasis satélites
IV	Cualquier T cualquier N M1a	15,7	M1a = metástasis ganglionares con DHL normal; metástasis cutáneas a distancia o subcutáneas con DHL normal
	Cualquier T cualquier N M1b	2,5	M1b = metástasis pulmonares con DHL normal
	Cualquier T cualquier N M1c	6,0	M1c = DHL elevado y/o cualquier metástasis visceral no pulmonar

Adaptación de Annals of Oncology 2008; 19 (Supplement 2): ii86–ii88

Trabajo de extensión

El trabajo diagnóstico va de acuerdo al sitio del primario y al estadio del primario así como la presencia de factores adversos histopatológicos. Los exámenes de extensión con imágenes no se recomiendan en estadios IA, IB y IIA. En estadios superiores se deben efectuar los estudios de acuerdo a lo expuesto arriba y los síntomas presentes. Así, por ejemplo, se debe hacer TAC de tórax en lesiones de tronco o con ganglios axilares o supra-claviculares comprometidos. Una RMN de SNC se debe hacer si hay lesiones en cabeza o cuello o si hay síntomas o signos neurológicos. Si hay ganglios en las áreas inguinales se indica TAC abdomino-pélvico. El PET-TAC tiene valor en el estadiaje de enfermedad estadio III o IV y en el seguimiento de la enfermedad luego de tratamiento.

Evaluación y Tratamiento del primario y de los ganglios regionales ^{3, 4}

1. Estadio in situ o estadio IA (\leq 1mm Clark II o III) sin factores adversos (ver atrás).
 - No requiere exámenes por imágenes de rutina.
 - Se efectúa una resección con márgenes de 0.5 a 1cm.
2. Estadio IA con factores pronósticos adversos:
 - Trabajo diagnóstico de acuerdo a síntomas.
 - Resección con márgenes de 1cm. Considerar ganglio centinela y si positiva considerar disección ganglionar. Asimismo considerar terapia adyuvante (Interferón).
3. Estadio IB (ulcerado) o Clark IV / V o $>$ 1mm de grosor.
 - Trabajo diagnóstico de acuerdo a síntomas.
 - Resección amplia con márgenes 1-2 cm y ganglio centinela. En caso de ganglios positivos se efectúa disección ganglionar se debe considerar tratamiento adyuvante con Interferón.
4. Estadio III
 - Trabajo diagnóstico de imágenes de acuerdo a sitio del primario y/o síntomas.
 - Resección amplia y disección ganglionar. Tratamiento adyuvante con Interferón (ver adelante). Considerar radioterapia en casos de múltiples ganglios o aglomeración de ganglios comprometidos
5. Estadio III con metástasis en tránsito.
 - Trabajo diagnóstico por imágenes de acuerdo a sitio de primario. Confirmar con aspiración por aguja fina.
 - Excisión amplia mas disección ganglionar o ganglio centinela. Tratamiento de perfusión o infusión hipertérmica con Melfalán. Alternativas de manejo de lesiones “en tránsito” son: tratamiento ablativo local, radioterapia o Interferón intralesional. Si hay respuesta completa considerar tratamiento adyuvante con Interferón sistémico. En caso de persistencia de enfermedad irresecable considerar tratamiento sistémico con citotóxicos.
6. Enfermedad metastásica o recurrente.
 - Enfermedad recurrente ganglionar: disección ganglionar si es resecable +/- radioterapia. Si no es resecable
 - Enfermedad recurrente no ganglionar: reseca si es resecable +/- radioterapia. Si no es resecable valorar radioterapia o tratamiento sistémico. Previo a dar tratamiento sistémico valorar cuidadosamente riesgo contra beneficio en vista de la ausencia de beneficio claro de supervivencia con este tratamiento. El tratamiento sistémico produce respuestas clínicas entre 10 y 30 %. Asimismo se prefiere tratamiento con agente único ya que no hay aumento de respuesta o supervivencia cuando se usa terapia combinada (citotóxicos y/o biológicos).
7. Esquemas de tratamiento adyuvante para estadio III.

a. Interferón alfa 2b dosis altas. 20MU/m² IV diario por 4 semanas seguido de 10MU/m² SC tres veces por semana por 48 semanas. Este es el tratamiento de preferencia en la institución.⁵

- b. Interferón alfa 2b pegilado 6 micgms/Kg semanal por 8 semanas seguido de 3 micg/Kg por semana hasta completar 5 años. Este tratamiento no es el de primera línea en la institución.⁶

8. Esquemas de tratamiento sistémico en enfermedad metastásica.

- a. Dacarbazina 250 mg/m² IV diario por 5 días cada 21-28 días.⁷
- b. Paclitaxel (segunda línea) 250 mg/m² IV cada 3 semanas.⁸
- c. Temozolamida 150-200mg/m² VO por 5 días cada 28 días.⁹
- d. Interleucina 2 a altas dosis.¹⁰

Por tal motivo, se recomienda como primer abordaje la cirugía en pacientes con enfermedad en estadio I-III. En pacientes en estadio III se recomienda el tratamiento adyuvante con Interferón alfa en el esquema indicado anteriormente. En pacientes en estadio IV o recurrencia a distancia se recomienda el tratamiento con algún citotóxico como agente único, siendo la dacarbazina y el paclitaxel tratamientos de primera línea en la institución por ser medicamentos que se encuentran en la LOM, mientras que la temozolamida es un tratamiento que es NO LOM.

Seguimiento

Los pacientes diagnosticados y tratados se les deben dar un seguimiento, y éste va a depender del riesgo del paciente. En pacientes en estadio IA se le debe examinar cada 3-12 meses por 5 años, y para pacientes con estadio entre IB y III cada 3-6 meses por 2 años, luego cada 3-12 meses por 2 años más, y finalmente cada año. En pacientes de alto riesgo, el examen físico se debe complementar con estudios de imágenes cada 3-12 meses.

Medicamentos LOM	Medicamentos NO LOM
Dacarbazina Paclitaxel	Interferon alfa 2b Temozolamida Interleucina 2

***Los medicamentos NO LOM serán tramitados de acuerdo a los lineamientos establecidos en la lista oficial de medicamentos 2010 CCSS.**

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Dummer R et al. Cutaneous malignant melanoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2008; 19 (Suppl 2); ii86-ii8
- ² Eggermont A, Voit C. Management of Melanoma: A European Perspective. *Surg Oncol Clin N Am* 2008, 17: 635-648.
- ³ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 2.2008. www.nccn.org.
- ⁴ O'Day S, Boasberg P. Management of Metastatic Melanoma 2005. *Surg Oncol Clin N Am* 2006, 15: 419-437.
- ⁵ Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High and low-dose Interferón alpha 2b in high-risk Melanoma: first anaylisis of the Intergroup Trial E1690/S91111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18:2444-2458.
- ⁶ Eggermont AM, Sucijs S, Testori A, et al. Adjuvant therapy with pegylated Interferón alpha-2b versus observation in restricted stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomized phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 117-126.
- ⁷ Serrone L, Sega FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastasic melanoma: thirty years experience overview. *J Exp Clin Cancer Res*. 2000; 19:21-34.
- ⁸ Wiernik PH, Einzig AI. Taxol in metastasic melanoma. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1993; 15:185-187.
- ⁹ Middleton MR, Grob JJ, et al. Randomized phase III study of Temozolamide versus Dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastasic melanoma. *J Clin Oncol*. 2000; 18:158-166.
- ¹⁰ Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant Interleukin 2 therapy for patients with metastasic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*. 1999; 17:2105-2116.