

## Melanoma lentiginoso acral en una mujer suazí

### Acral lentiginous melanoma in a suazi woman

**MsC. Ernesto Arias Beatón,<sup>I</sup> Dra. Martha Beatriz Arias Beatón<sup>II</sup> y Lic. Yoryana Elena Tellería León<sup>III</sup>**

<sup>I</sup> Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>II</sup> Policlínico Docente "Armando García Aspurú", Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>III</sup> Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado", Pinar del Rio, Cuba.

### RESUMEN

Se presenta el caso clínico de una fémina de 58 años de edad, de raza negra, quien acudió a la consulta de Cirugía del Hospital Gubernamental de Mbabane en Suazilandia por presentar una lesión pigmentada y ulcerada en el talón del pie derecho, donde se le practicó una biopsia por escisión cuyo resultado fue un melanoma lentiginoso acral invasivo. Posteriormente fue evaluada en la consulta de Oncología y luego de realizarle los exámenes complementarios necesarios, la neoplasia se clasificó en estadio IIC. La paciente fue remitida a Sudáfrica para recibir tratamiento con citosinas inmunomoduladoras, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos o inhibidores del gen BRAF.

**Palabras clave:** melanoma lentiginoso acral, mujer, citosinas inmunomoduladoras, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, inhibidores del gen BRAF, Suazilandia.

### ABSTRACT

The case report of a 58 years black woman is presented. She went to the Surgery Service of Mbabane Government Hospital in Suaziland due to a pigmented and ulcerated injury in her right foot heel, where she had an excisional biopsy whose result was an invasive acral lentiginous melanoma. Later on she was evaluated in the Oncology Service and after carrying out the necessary complementary tests, the neoplasm was classified in stage IIC. The patient was referred to South Africa to receive treatment with immunomodulatory cytokines, stimulating factor of granulocytes and macrophages colonies or BRAF gene inhibitors.

**Key words:** acral lentiginous melanoma, woman, immunomodulatory cytokines, stimulating factor of granulocytes and macrophages colonies, BRAF gene inhibitors, Suaziland.

### INTRODUCCIÓN

El melanoma es una neoplasia maligna que puede presentarse en cualquier tejido al cual hayan migrado células derivadas de la cresta neural (aparato uveal del ojo, mucosa del sistema gastrointestinal o del genitourinario, entre otros). El melanoma maligno cutáneo (MMC) se genera en los melanocitos de la capa basal de la epidermis, donde se extiende a las capas más superficiales y a la dermis e hipodermis en profundidad. Fue descrito en

1806 por René Laennac, y desde entonces es considerado una afección de difícil tratamiento por su invasividad y elevada mortalidad. Se ha observado que hasta en 4 % de los casos se descubre por metástasis, muchas veces sin encontrar la lesión primaria.<sup>1</sup>

La sucesión de episodios en que los melanocitos normales se transforman en células del melanoma, llamado melanomagénesis, es pobremente entendida. Esta probablemente involucra un proceso escalonado de mutaciones genéticas progresivas que altera la proliferación celular, con diferenciación y muerte, y el impacto de la susceptibilidad a los efectos carcinogénicos de la radiación ultravioleta. Recientes datos hacen pensar en sendas múltiples en la patogénesis del melanoma, con melanomas en la piel protegida del sol (tronco) desarrollados en asociación con un conteo alto de nevus y la radiación ultravioleta intermitente, contrariamente a los que se desarrollan en la piel de los pacientes con conteos bajos de nevus y la exposición crónica al sol.<sup>1,2</sup>

También se relacionan diferencias en la frecuencia de las mutaciones BRAF o NRAS a los modelos de exposición al sol, con las mutaciones BRAF más comunes e intermitentemente a la piel expuesta a la radiación ultravioleta comparada con la piel crónicamente expuesta al sol o la piel relativamente no expuesta (por ejemplo: sitios acrales, sitios de las mucosas), qué más frecuentemente demuestran las mutaciones KIT. Un metaanálisis demostró que la prevalencia de estas mutaciones también puede depender del subtipo histológico de melanoma.

La incidencia de melanoma se ha triplicado en la población blanca durante los últimos 20 años, y actualmente es el sexto cáncer más común en los Estados Unidos, donde aproximadamente 76 250 ciudadanos (44 250 hombres y 32 000 mujeres) presentaron melanoma cutáneo invasivo en el 2011, con un estimado adicional de 55 560 o más de casos de melanoma *in situ*. El riesgo actual de padecer melanoma invasivo en el curso de la vida es 1 caso por cada 57 americanos, 2000 % de incremento desde 1930. Este riesgo sube a 1 caso por cada 33 americanos si el melanoma es no invasivo incluido el *in situ*. La preocupación, sin embargo, es la creciente incidencia del melanoma en mujeres caucásicas jóvenes, menores de 40 años; este grupo ha mostrado 50 % de incremento en la incidencia anual de melanoma de 1980-2004.

Así, la exposición elevada a la radiación ultravioleta a través del uso de camas de bronceado, ha sido clasificada como carcinógena por la Organización Mundial de la Salud Mundial, y ha sido propuesta como una explicación potencial para esta tendencia alarmante. La incidencia de melanoma ha continuado su incremento a nivel mundial, con la incidencia más alta en Australia y Nueva Zelanda, cuya prevalencia en el 2002 fue de 37,7 casos por 100 000 hombres y 29,4 casos por 100 000 mujeres, respectivamente, comparada con 6,4 casos por 100 000 hombres y 11,7 casos por 100 000 mujeres en América del Norte.

Resulta oportuno indicar que el melanoma es principalmente un proceso maligno de individuos blancos. Las personas afroamericanas presentan el melanoma en una vigésima parte de frecuencia de lo que lo sucede en personas blancas, y el predominio en las personas hispanas es aproximadamente 6 veces mayor que en las personas blancas. Sin embargo, las tasas de mortalidad son más altas en los afroamericanos e hispanos, quienes poseen una mayor probabilidad de padecer un melanoma acral y una enfermedad en fase avanzada al momento de su presentación.<sup>2</sup>

## **CASO CLÍNICO**

Se presenta el caso clínico de una paciente de 58 años de edad, de raza negra que en agosto de 2014 acudió a la consulta de Cirugía del Hospital Gubernamental de Mbabane

en Suazilandia por presentar una lesión pigmentada y ulcerada en el talón del pie derecho. Se le realizó una biopsia por escisión, cuyo resultado fue melanoma lentiginoso acral invasivo; posteriormente la úlcera del talón del pie derecho fue esterilizada y revestida con piel tomada del muslo derecho.

La paciente fue remitida a la consulta de Oncología donde se indicaron los exámenes complementarios necesarios para establecer el estadio, definir el pronóstico y valorar la aplicación del tratamiento específico.

### **Examen físico**

- Talón del pie derecho: lesión ulcerada y pigmentada de 3 cm de diámetro.
- Abdomen: normal.
- Regiones inguinales: no se palpaban adenopatías.

### **Exámenes complementarios**

- Hemograma completo
  - Hemoglobina: 13,0 g/dL
  - Leucocitos:  $7,90 \times 10^9/L$
  - Plaquetas:  $353 \times 10^9/L$
- Pruebas hemoquímicas
  - Glucemia: 5,1 mmol/L
  - Creatinina: 72  $\mu\text{mol/L}$
- Estudios de función hepática
  - Deshidrogenasa láctica: 411 IU/L
  - Fosfatasa alcalina: 300 IU/L
  - Alanina transaminasa: 980 U/L
  - Aspartato transaminasa: 87 U/L
- Ecografía abdominal y regiones inguinales
  - Hígado normal en tamaño y ecotextura.
  - No se observaba lesión focal ni los conductos dilatados.
  - Vesícula biliar, páncreas, bazo y ambos riñones: normales.
  - No se observaban adenopatías intraabdominales ni líquido libre en cavidad, ni adenopatías inguinales.
- Tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis
  1. Diminutos nódulos de alta densidad en T8, T1, L1, considerados de origen osteoesclerótico como primera causa y menos probable metastáticos, como segunda causa.
  2. Otros (-): no lesión pulmonar activa. Ninguna anormalidad en abdomen y pelvis.
- Biopsia por escisión: melanoma lentiginoso acral invasivo, con un índice Breslow de 6 mm de espesor, y correspondiente a un nivel V de Clark. Se identificaron 6 figuras mitóticas por 10 campos de alto poder y ulceración. En el interior del tumor se observaba una respuesta linfocítica moderada. No se observaba invasión linfovascular. La escisión fue completa y las márgenes del tumor estaban libres en profundidad y al corte lateral, con medidas de 3 mm y 5 mm, respectivamente.

El día 20 de octubre acudió nuevamente a la consulta con los resultados de las pruebas que indicaban un estadio IIC del cáncer, según el *Cancer Staging Manual* (séptima

edición del 2010) del American Joint Committee on Cancer; por lo que se decidió remitirla a Sudáfrica para que recibiera tratamiento con citosinas inmunomoduladoras del tipo interferón alfa-2b, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos o inhibidores BRAF (vemurafenib y dabrafenib).

## COMENTARIOS

Según Burgués Calderón y Llamas Martín<sup>3</sup> los factores de riesgo del melanoma son: exposición a la radiación ultravioleta (sobre todo la exposición solar aguda, intensa e intermitente), otras fuentes de exposición a la radiación ultravioleta, como las camas de bronceado, las lámparas solares y la terapia PUVA (psoraleno y luz ultravioleta) para los pacientes con psoriasis; la presencia de otros tipos de cáncer cutáneos no melanoma, elastosis solar, lentigos solares y queratosis actínicas, xerodermia pigmentosa; los factores hormonales, pues se ha emitido la hipótesis de que los estrógenos y los progestágenos pueden aumentar el riesgo de melanoma mediante la estimulación de la melamenogénesis, incluso en estudios realizados sobre factores reproductivos se muestra que las mujeres primíparas jóvenes (menores de 20 años) y las múltiparas presentan un menor riesgo, por lo que las hormonas endógenas desempeñarían un papel de riesgo. No se ha encontrado aumento del riesgo con el uso oral de anticonceptivos o con la terapia de sustitución hormonal.

Entre otros factores importantes se encuentran: nevus melanocítico previo, número de nevus adquiridos, tamaño de los nevus melanocíticos, nevus displásicos, síndrome del nevus displásico familiar, nevus de reciente aparición, nevus que presentan cambios en pacientes mayores de 50 años, edad y sexo (existe más riesgo en los varones y en las edades mayores), así como los aspectos genéticos (de 8 a 12 % se desarrollan en personas que presentan antecedentes familiares de melanoma). Las alteraciones genéticas más comunes son las mutaciones en los genes CDKN2A y CDK4; esta última es menos frecuente.

Asimismo, los pacientes con pelo de color rojo, rubio o castaño, ojos azules, sensibilidad solar, facilidad para quemaduras, incapacidad de bronceado y presencia de efélides, poseen un mayor riesgo de padecer un melanoma (variaciones en los alelos del receptor de la melanocortina-1), la inmunosupresión (trasplante, tratamiento con inmunosupresores, enfermedades hematológicas, sida, entre otros). De igual modo, un nivel socioeconómico bajo se relaciona con melanomas diagnosticados en etapas más avanzadas y con una supervivencia menor. En la prevención primaria es importante promover el autoexamen de la piel, mediante la regla del ABCDE del melanoma (asimetría, bordes, color, diámetro, evolución), en especial en los pacientes con antecedentes personales o familiares de la afección.

Los miembros del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos<sup>4</sup> concuerdan en que los genes BRAF (V-raf homólogo B1 del oncogén viral del sarcoma murino), notificados por primera vez en 2002, son las mutaciones más frecuentes en el melanoma cutáneo. Aproximadamente de 40 a 60 % de los melanomas malignos incluyen una transversión nucleotídica simple en BRAF. La mayoría presenta una mutación que produce una sustitución de valina por ácido glutámico en la posición 600 (V600E en BRAF); las mutaciones menos frecuentes son valina 600 por residuos de lisina o arginina (V600K/R). Otras mutaciones genéticas son NRAS (homólogo del oncogén viral RAS [v-ras] del neuroblastoma), aproximadamente de 15 a 20 % de los melanomas poseen una mutación oncogénica en NRAS; c-KIT, pues una mutación en c-KIT o un aumento del número de copias se relaciona con los melanomas mucosos y acrales (que comprenden de 6 a 7 % de los melanomas en las personas blancas, pero que son el subtipo más frecuente en la población asiática). Respecto a CDK4 (cinasa 4 dependiente de ciclina),

se han descrito mutaciones en CDK4 en aproximadamente 4 % de los melanomas y también son más frecuentes en los melanomas mucosos y acrales.

Martínez González,<sup>5</sup> en un recuento cronológico de la enfermedad, describe que a finales de los años 60 Clark propuso clasificar el melanoma en 3 tipos fundamentales, en función de los rasgos clínicos y anatomopatológicos, de modo que reflejaran sus características de crecimiento: melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma lentiginoso maligno. Posteriormente, McGovern y sobre todo Reed describieron las formas clínicas de localización acral y de mucosas. Además, en 1969, Clark reconoció 2 fases en el desarrollo del tumor: la de crecimiento radial u horizontal, que se caracteriza por la proliferación de melanocitos neoplásicos en el espesor de la epidermis, sin invasión de la dermis papilar, la cual se observa en el melanoma de extensión superficial, en el melanoma lentiginoso maligno y en el melanoma lentiginoso acral; la segunda fase, de crecimiento vertical, muestra la proliferación de melanocitos originados en la epidermis, que invaden la dermis papilar, reticular y/o la epidermis. El melanoma nodular es un ejemplo básico de esa característica de crecimiento. La progresión de esta segunda fase ha permitido definir los niveles de invasión (niveles de Clark) y las medidas de espesor tumoral (índice de Breslow), que son algunos de los principales parámetros histológicos que se han utilizado durante años para determinar el pronóstico de estos tumores.

El melanoma lentiginoso acral es menos frecuente en la raza blanca y constituye 2-8 % de todos los melanomas; en otras razas aparece en una proporción mucho mayor, como en la negra (60-72 %) y en la oriental (29-46 %). Su incidencia es superior en pacientes de edad avanzada (5ta y 6ta décadas de la vida), pero no existen diferencias en cuanto al sexo. Esta variante incluye los localizados en palmas de manos o plantas de pies y mucosas o uniones mucocutáneas bucal y genital, con bordes irregulares. En el momento del diagnóstico la medida oscila entre los 2 y 3 cm de diámetro, con frecuente ulceración. Histológicamente se caracteriza por la presencia de melanocitos a lo largo de la unión dermoepidérmica, con característica lentiginosa y epidermis hiperplásica. La evolución en fase vertical varía desde unos pocos meses hasta varios años, con una media de 2,5 años. Dada su localización, su diagnóstico suele ser tardío, por lo que en ese momento es frecuente la metástasis.

Por su parte, Gallegos Hernández<sup>6</sup> señala que el informe histológico de toda lesión pigmentada escindida es fundamental en el proceso diagnóstico y también en el terapéutico, con base en la microestadificación, el que incluye:

- a) Nivel de Breslow (grosor tumoral): es medido con micrómetro desde la superficie del melanoma en la epidermis o el fondo de la úlcera y hasta el sitio de mayor profundidad de la neoplasia. Este factor pronóstico, además de la ulceración y el índice mitótico, es el más importante y en base al cual se decide el margen quirúrgico que un MMC requiere. El grosor es medido en micras o milímetros exactos y debe ser notificado para poder clasificar a los melanomas *in situ*: menores de 0,76 mm; 0,76 mm a 1 mm, 1 a 2 mm, 2 a 4 mm y mayores de 4 mm.
- b) Ulceración: el segundo factor más importante como pronóstico divide a los pacientes en etapas A (sin ulceración) y B (con ulceración). La evaluación debe ser microscópica y no solo clínica.
- c) Índice mitótico (IM): es un indicador de proliferación celular y debe ser informado como número de metástasis por mm<sup>2</sup>; tiene un valor pronóstico aún más importante que la ulceración en melanomas de 1 mm o menos de grosor. El IM se clasifica en menor de 1, de 1 a 6 y mayor de 6 mitosis/mm<sup>2</sup>; cuando es mayor de 1 el pronóstico es peor, la importancia del IM es tal, que ha desplazado al nivel de Clark como factor pronóstico.
- d) Estado del margen quirúrgico (negatividad o positividad de neoplasia): una resección insuficiente incrementa la posibilidad de metástasis en el ganglio centinela.

- e) Invasión linfovascular: al igual que el margen quirúrgico positivo es un factor adverso en etapa I.
- f) Satelitosis: identifica a un grupo de pacientes de muy alto riesgo para enfermedad sistémica, su presencia confiere al paciente un pronóstico adverso similar a la etapa III.
- g) Nivel de Clark: útil cuando el IM no se ha determinado en lesiones no ulceradas y menores de 1 mm. Mide la profundidad de la lesión y las capas de la dermis infiltradas por la neoplasia.

Para Tan *et al*<sup>7</sup> el procedimiento quirúrgico (por ejemplo: escisión local amplia con biopsia del "ganglio centinela", escisión electiva, o ambas) es el tratamiento definitivo en el melanoma en un estadio temprano. El tratamiento médico está reservado como adyuvante en pacientes con melanoma avanzado, y entre los agentes usados se incluyen: interferón alfa, el factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF), los inhibidores de BRAF (el vemafurenib y dabrafenib). Los agentes que pueden ser considerados para el tratamiento del melanoma en un estadio avanzado incluye a los siguientes: dacarbazina, temozolomida (actualmente usada como droga de primera línea en el melanoma por la mayoría de los oncólogos) e interleukina-2; cisplatino, vinblastina, y dacarbazina (CVD); cisplatino, dacarbazina, carmustina y tamoxifeno (régimen de Dartmouth); mesilato de imatinib, carboplatino y paclitaxel (a veces combinado con el sorafenib); thymosin alfa 1, las vacunas contra el melanoma y la terapia génica con ipilimumab y peginterferón alfa-2b. Los procedimientos siguientes pueden usarse para tratar pacientes con metástasis del cerebro: la radiocirugía estereotáxica (para los pacientes con un número limitado de metástasis), la radiación externa. Las lesiones mayores de 4 mm, con ulceración pero ningún daño de los ganglios linfáticos (T4bN0M0), en estadio IIC están asociadas a una tasa de supervivencia de hasta 5 años en 45 %.

En un análisis que llega hasta hoy día, se concuerda en que la teoría de extensión linfática del cáncer realmente ha sido conocida desde algún tiempo. De acuerdo a lo razonado, al remover los ganglios linfáticos antes que el melanoma pueda extenderse, se podría prevenir la enfermedad sistémica. En 1898, Snow publicó su trabajo sobre el concepto de "la escisión anticipada de la glándula", o lo que se conoce como la disección electiva del ganglio linfático (ELND, por sus siglas en inglés). Aunque el razonamiento de Snow era legítimo, múltiples ensayos controlados cortos aleatorizados, de un subconjunto de análisis, no mostraron efecto beneficioso alguno en la supervivencia o el control local de la neoplasia. Estos ensayos se realizaron principalmente en pacientes con melanomas de profundidad intermedia (1-4 mm). En los pacientes con melanomas delgados (profundidad menor de 1 mm), la tasa de afectación ganglionar pareció bastante baja para justificar la ELND, y en el caso de los melanomas de más espesor (profundidad mayor de 4 mm), el riesgo sistémico de metástasis parecía ser más que el beneficio potencial de la ELND. En 1955, Seaman y Power usaron el oro coloidal radiactivo para describir las vías de los canales linfáticos seguidos por el cáncer. Gould y otros investigadores describieron el primer ganglio involucrado en la extensión linfática, que fue entonces llamado "ganglio centinela" o "ganglio linfático centinela" (SLN, siglas del inglés *sentinel lymph node*). Finalmente, en 1992, Morton mostró que el SLN pudiera predecir potencialmente con precisión el cáncer asociado a la cuenca linfática. Aunque la compleja anatomía y el drenaje linfático de la cabeza y el cuello puede ser un desafío real en el tratamiento del melanoma en esa área, la disección del ganglio centinela (SLND) puede realizarse con una morbilidad aceptable. La SLND conlleva profundas implicaciones pronósticas y las subsecuentes decisiones terapéuticas. El impacto de una terapia extensa en los pacientes con positividad de un ganglio centinela (disección ganglionar completa e interferón) todavía no se ha determinado.<sup>8</sup>

Resulta oportuno aclarar que la paciente fue remitida a Sudáfrica para que recibiera interferón alfa-2b en altas dosis y, al mismo tiempo, evaluar la manifestación del ganglio centinela, debido a que no existen estos servicios en Suazilandia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lavanderos J, Pérez JA, Jeria S, Concha D. Actualizaciones en melanoma maligno cutáneo. Cuad Cir. 2010 [citado 14 Oct 2014]; 24: 47-56.
2. Swetter SM, Elston DM, Albertini JG. Cutaneous melanoma. Medscape. 2015 Dec [citado 14 Oct 2014].
3. Burgués Calderón M, Llamas Martín R. Factores de riesgo y detección temprana del melanoma maligno en pacientes con nevus melanocíticos. Más Dermatol. 2011; 14: 5-13.
4. United States Department of Health and Human Services. National Cancer Institute. Melanoma: Tratamiento-para profesionales de la salud [citado 10 Nov 2014].
5. Martínez González S. Melanoma maligno cutáneo. Estudio de características morfológicas e inmunohistoquímicas del tumor primario predictivas de metástasis en ganglio centinela [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2007 [citado 10 Nov 2014].
6. Gallegos Hernández JF. Melanoma. Fundamentos del diagnóstico y la terapéutica. Acta Médica Grupo Ángeles. 2012; 10(4): 207-13.
7. Tan WW, Talavera F, Elston DM. Malignant melanoma [citado 3 Oct 2014].
8. Tomás Mallebrera L, Rojo España R, Marquina Vila A, Gimeno Clemente N, Morales Suárez Varela MM. Sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma. Actas Dermosifiliogr. 2010; 101(5): 428-36.

Recibido: 10 de septiembre de 2015.

Aprobado: 10 de septiembre de 2015.

*Ernesto Arias Beatón.* Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: [ernesto.arias@medired.scu.sld.cu](mailto:ernesto.arias@medired.scu.sld.cu)