



**Xplore  
Health**  
DISCOVER THE LATEST ON HEALTH RESEARCH



**Guía docente:  
Revelando  
el cáncer de piel  
(información básica)**

➔ AUTOR



Centre of the Cell

➔ FINANCIADO



European Commission

[www.xplorehealth.eu](http://www.xplorehealth.eu)



## Índice

1. Introducción	3
2. A la vanguardia	3
2.1. Introducción	3
2.2. Epidemiología del melanoma cutáneo	3
2.3. Etiología del melanoma	4
2.4. Diagnóstico	6
2.5. Pronóstico	7
2.6. Tratamiento	8
2.7. Molecular pathways	10
2.8. Modelos animales	11
2.9. Ensayos clínicos	12
3. Aspectos éticos, jurídicos y sociales (ELSA)	14
3.1. Introducción	14
3.2. Prevención	14
3.3. Diagnóstico y revisión	15
3.4. Tratamiento	16
3.5. Investigación	17



## 1. Introducción

Esta guía te proporcionará la información básica necesaria para el módulo de Xplore Health «Revelando el cáncer de piel», con lo que se puede preparar una unidad que dé uso a las herramientas multimedia de la web. Las últimas investigaciones acerca del melanoma, la forma de cáncer de piel más severa, así como los aspectos éticos, jurídicos y sociales en torno a esta enfermedad se debaten en esta guía.

## 2. A la vanguardia

### 2.1. Introducción

La piel es el mayor órgano del cuerpo y nos protege del calor, la luz, las infecciones y las heridas. Está compuesta de dos capas principales: la epidermis (la capa externa) y la dermis (la capa interior). Los melanocitos son células que se encuentran en la epidermis y contienen melanina, lo que da a la piel su color. El melanoma es un cáncer de piel originado por melanocitos. Suele darse en adultos y sólo a veces aparece en niños y adolescentes, y constituye una forma de cáncer muy grave.

El melanoma puede darse en otros lugares además de la piel, pues un 5% de los casos de melanoma se dan en sitios como los ojos o las membranas mucosas, como en la boca. La causa, los resultados y las opciones de tratamiento de estas formas de melanoma tan poco frecuentes no son iguales que los del melanoma de piel (cutáneo).

Suele aparecer en el cuerpo como un lunar nuevo. Los varones suelen desarrollarlo en el tronco, la cabeza o el cuello y las mujeres en los brazos o las piernas. Como ocurre con otros tipos de cáncer, el melanoma se trata mejor cuanto antes se detecta. Se puede extender (metástasis) rápidamente a otras partes del organismo por medio de la sangre o del sistema linfático (un conjunto de vasos que ayudan al cuerpo a luchar contra la infección).

### 2.2. Epidemiología del melanoma cutáneo

El número de casos de melanoma está elevándose con mayor velocidad que otros casos principales de cáncer. Cada año se detectan más de 10.400 casos de melanoma en el Reino Unido, así como más de 2.000 fallecimientos. Hoy en día, se da con más frecuencia en las mujeres que en los varones. La frecuencia de aparición de melanoma aumenta con la edad pero se observa un número inusual de melanomas entre jóvenes en los que al menos



un tercio de los casos (31%) tuvo lugar en personas menores de 50 años. Es el tipo de cáncer más común en la franja de 15 a 34 años de edad.

Basándose en estimaciones previas, se previó que en Europa se diagnosticarían al menos 70.000 nuevos casos de melanoma en el período 2010-2011.

### Más información

Observatorio europeo del cáncer: esta web presenta el número y las causas de muerte por cáncer en países europeos y se actualiza con regularidad.

<http://eu-cancer.iarc.fr/cancer-11-melanoma-of-skin.html,en>

## 2.3. Etiología del melanoma

Existen varias causas del melanoma cutáneo y se ha identificado una serie de factores de riesgo, como:

- Exposición a la radiación ultravioleta (UVR)
- Fotosensibilidad solar (tipo de piel, color de los ojos, color del cabello, número de lunares)
- Factores genéticos
- Antecedentes de cáncer de piel
- Sistema inmune debilitado (inmunosupresión)

### Exposición a la radiación ultravioleta

La exposición a la radiación ultravioleta desemboca en una serie de cambios que dan lugar a un sistema de protección debilitado en la piel y el aumento de la tendencia a desarrollar cáncer de piel. Entre estos cambios se dan las mutaciones de ADN, el aumento en la producción de factores de crecimiento celular, la inmunodepresión y la formación de especies reactivas del oxígeno, unas moléculas tóxicas peligrosas para la piel. También hay pruebas de que una exposición intermitente e intensa a la luz del sol, en especial en edades tempranas, puede provocar un aumento del riesgo de melanoma. El haber padecido quemaduras por el sol también duplica el riesgo de melanoma, así como el uso de camas y lámparas solares (fuentes artificiales de luz para el bronceado) también aumenta el riesgo de melanoma en adultos jóvenes.

### Sensibilidad al sol

La piel clara se quema con facilidad, lo que deja pecas, y es difícil que se broncee. Este tipo de piel, los ojos azules, el cabello pelirrojo y una gran cantidad de lunares en la piel constituyen factores de riesgo típicos asociados con el melanoma.



## Factores genéticos

Una historia médica familiar de melanomas es un factor de riesgo significativo y se estima que en el 10% de casos de melanoma otro miembro de la familia, de primer o segundo grado, lo había padecido. En las familias en las que se dan muchos casos, la herencia parece deberse a la mutación de un único gen. Sin embargo, la mayoría de familias tienen un patrón de herencia complejo con respecto al melanoma, lo que ocurre por interacción de factores tanto genéticos como del entorno. Los factores genéticos que predisponen al melanoma pueden dividirse en genes de alta penetrancia y alelos de baja penetrancia.

- **Genes de susceptibilidad al melanoma de alta penetrancia.**

Se trata de mutaciones en la línea germinal. Esta constituye el linaje celular responsable de la reproducción del organismo y, por lo tanto al transmitirse una mutación de la línea germinal se incorpora en cada célula del organismo. Contrasta con las mutaciones somáticas, que se adquieren por una única célula del organismo. Las mutaciones en la línea germinal pueden transmitirse de padres a hijos. Las mutaciones de la línea germinal en el locus CDKN2A (40%) y la quinasa 4 dependiente de la ciclina (CDK4) (2%) son los únicos que se asocian al melanoma. Se trata de genes esenciales que regulan el ciclo celular y, por lo tanto, la velocidad de crecimiento celular. Las mutaciones de estos genes hacen que el cáncer crezca con mayor rapidez. Además, la frecuencia de las mutaciones en el CDKN2A se ven afectadas por la exposición a la luz solar, lo que demuestra la importancia de la interacción entre los factores genéticos y el entorno.

- **Alelos de susceptibilidad al melanoma de baja penetrancia.**

Existen estudios epidemiológicos que han establecido que el riesgo de desarrollar melanoma también podría estar relacionado directamente con el tipo de pigmentación. La piel clara, la poca respuesta al bronceado, el cabello rubio o pelirrojo y las pecas son factores de riesgo conocidos. Los estudios que analizan todos los genes en muchos individuos diferentes han identificado algunos determinantes genéticos de la variación de color en la piel, el cabello y los ojos. La susceptibilidad al melanoma puede aumentar con el cambio de un solo nucleótido (conocido como polimorfismo de nucleótido simple) en algunos genes relacionados con la vía de pigmentación de la piel (receptor del melanocortin-1 [MC1R], proteína señalizadora agouti [ASIP], tirosinasa [TYR] y proteína 1 relacionada con la tirosinasa [TYRP1]). Se trata de mutaciones poco frecuentes y cuyo origen no es hereditario.

## Inmunosupresión



Para proteger al organismo del melanoma es preciso que el sistema inmune funcione. Por lo tanto, es de esperar que los pacientes inmunosuprimidos (como pacientes con transplantes, que necesitan reducir su sistema inmune para prevenir el rechazo, o los pacientes con VIH cuyo sistema inmune se encuentra debilitado) corran mayor riesgo de desarrollar melanoma. El sistema inmune puede ser importante tanto en el desarrollo como en los resultados relativos al melanoma.

## 2.4. Diagnóstico

Los siguientes elementos indican altas posibilidades de que una lesión en la piel sea melanoma:

- Un lunar nuevo que cambia de forma, color o tamaño.
- Un lunar de hace tiempo que cambia de forma, color o tamaño.
- Cualquier lunar con tres o más colores.
- Un lunar que pica o sangra.
- Una nueva lesión de la piel persistente, especialmente si crece, si tiene una pigmentación o apariencia rojiza y si no hay otro diagnóstico claro.
- Una nueva línea pigmentada en una uña, especialmente cuando muestra daño en la uña.
- Una lesión que crece bajo una uña.

Las lesiones pigmentadas sospechosas deben ser eliminadas por completo (biopsia por escisión) y analizada por un patólogo. El mejor resultado se obtiene si el diagnóstico acertado se realiza pronto, con lo que se puede tratar temprano.

- **Criterios ABCDE:** en 1985, un grupo de la Universidad de Nueva York estableció los criterios ABCDE (asimetría, bordes irregulares, color variegado, diámetro mayor a 6 mm y evolución, que indican el cambio de tamaño, forma o color en un corto plazo), utilizados como herramienta sencilla para ayudar a diferenciar el melanoma de un lunar benigno. También se han tenido en cuenta otros factores como la inflamación (enrojecimiento), la aparición de costra o el sangrado.
- **Dermoscopia:** se han utilizado microscopios de mano para aumentar la precisión del diagnóstico. Proporcionan una visión de diez aumentos y ayudan a identificar estructuras de la piel como puntos, rayas, velos y redes de pigmento normalmente no detectables a simple vista. Los cambios de patrón de tales estructuras pueden ayudar a determinar si un lunar es inocuo o puede ser un melanoma.







## 2.6. Tratamiento

El primer paso del tratamiento del melanoma es la prevención. La mejor manera de prevenir el melanoma es evitar quemaduras por el sol y reducir la exposición a sus rayos tanto en niños como en adultos. Basta con que la niña o el niño se quemen de manera grave en su infancia para elevar el riesgo de desarrollar un melanoma. Ante un melanoma desarrollado, se personaliza el tratamiento según una serie de factores, incluyendo el caso particular, el tipo concreto de melanoma, su tamaño y su extensión. La detección temprana del melanoma permite la curación en pacientes con una escisión quirúrgica. El tratamiento implica por lo tanto la eliminación quirúrgica completa del lunar o área de la piel cancerosos. Se puede escrutar la presencia de células cancerosas en los ganglios más cercanos, que indicarían si el melanoma se ha extendido. Puede ser necesaria cirugía adicional, quimioterapia, radioterapia y/o inmunoterapia si un melanoma se ha extendido más allá de la piel a los ganglios linfáticos y otras partes del cuerpo. Para la mayoría de pacientes en los que el melanoma se ha extendido más allá de la piel no hay tratamientos efectivos y aunque se han probado muchos tratamientos nuevos en los últimos treinta años, los índices de supervivencia de esta enfermedad no han cambiado mucho. El futuro pasa pues por desarrollar tratamientos más efectivos para este cáncer.

### Quimioterapia para melanoma

La quimioterapia se sirve de fármacos contra el cáncer para destruir el crecimiento de las células cancerosas. Según circulan en la sangre, pueden alcanzar células cancerosas en cualquier parte del organismo. La quimioterapia se puede utilizar en un melanoma avanzado que se ha extendido a otra parte del cuerpo (enfermedad metastásica). Existen varios tipos de quimioterapia más recientes y combinaciones de fármacos en fase de evaluación y ensayo clínico tanto para enfermedades metastásicas como para tratamiento adicional para pacientes con ganglios linfáticos afectados. Además, también se han explorado la combinación de quimioterapia con inhibidores de la angiogénesis (substancias que impiden la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para que los tumores crezcan y se desarrollen) o la inmunoterapia.

### Efectos secundarios

Diversos fármacos presentan diferentes efectos secundarios. Algunos efectos secundarios de la quimioterapia incluyen un descenso del número de glóbulos sanguíneos, mareos, diarrea, pérdida o debilitación del cabello, llagas bucales, cansancio y pérdida de fertilidad.





### Radioterapia para melanoma

La radioterapia se sirve de rayos de alta intensidad para matar células cancerosas. Se podría utilizar para el melanoma avanzado, para reducir los tumores y ayudar a controlar los síntomas, por ejemplo cuando el melanoma se ha extendido al cerebro o a los huesos.

#### Efectos secundarios

Los efectos secundarios variarán según la parte del cuerpo tratada. La radioterapia directa en la piel no tiene muchos efectos secundarios. La piel puede enrojecerse o doler un poco.

### Terapia biológica para melanoma

Las terapias biológicas son tratamientos que se sirven de sustancias producidas por el cuerpo de manera natural. Algunos de estos tratamientos son considerados inmunoterapéuticos, dado que los fármacos estimulan el sistema nervioso. La inmunoterapia más común en el tratamiento del melanoma es el interferón. Ayuda al organismo a atacar a las células que reconoce como anormales, como las cancerosas. El interferón es un tratamiento probado contra el melanoma desde hace varios años. Pero aún es experimental y no se ha probado que ayude a curarlo.

Actualmente, las vacunas de melanoma están bajo evaluación profunda con ensayos clínicos para pacientes de melanoma tanto localizado como avanzado. Las vacunas se realizan con ciertas proteínas que sólo se encuentran en los tumores de melanoma y se inyectan. El sistema inmunitario del individuo reconoce estas proteínas y destruye las células cancerosas del melanoma.

Como ejemplo, un nuevo tratamiento de inmunoterapia experimental para tratar a pacientes de melanoma es el ipiluminab. El ipiluminab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el CTLA-4 (Antígeno-4 asociado al Linfocito T Citotóxico). Este nuevo enfoque funciona porque le quita los frenos al sistema inmunitario. Los ensayos clínicos de ipiluminab en pacientes con melanoma avanzado ampliarán el conocimiento del papel de este fármaco en los tratamientos del melanoma.

#### Efectos secundarios

La inmunoterapia en particular podría desencadenar en algún caso efectos secundarios autoinmunitarios, con ataques del sistema inmune del paciente a sus propias células normales.



## Terapia dirigida

La terapia dirigida es un tratamiento que tiene como objetivo genes o proteínas específicas. Se trata de un área principal de la investigación sobre el melanoma. La investigación en este momento ha identificado una serie de vías moleculares y de genes activados o mutados en el melanoma. Esto incluye el gen mutado más común, el gen BRAF, así como la activación de la vía MAP quinasa. Los continuos estudios clínicos y en laboratorio confirman la importancia de tales genes y vías en el melanoma.

Existen varios fármacos en desarrollo dirigidos al gen BRAF y a la vía MAP quinasa. Entre ellos se encuentran los inhibidores de BRAF (PLX4032, también conocido como RO5185426), los inhibidores de BRAF de GSK y los inhibidores de MEK. Hay muchos ensayos clínicos en curso que exploran estos nuevos enfoques. Los ensayos clínicos actuales evalúan la dosis y la posología óptima, las terapias dirigidas combinadas con otros inhibidores de vías, así como combinaciones con inmunoterapia. Otro enfoque importante es el desarrollo de agentes dirigidos al gen C-kit, que se muta o se asocia con otras copias del gen en ciertos subtipos de melanoma, como el melanoma lentigo maligno, el melanoma de la mucosa o los melanomas lentiginosos acrales (melanoma de la palma de la mano, de la planta del pie y del lecho de la uña).

## 2.7. Vías moleculares

Los genes relativos al desarrollo del melanoma son críticos para mantener la proliferación, la diferenciación y la apoptosis (muerte) de las células. Se cree que ciertos melanomas se originan en melanocitos o lunares benignos. Hay pruebas de que una combinación específica de cambios y anomalías en los genes desde estas distintas vías pueden provocar el desarrollo del melanoma. Entre las fuerzas principales que limitan la muerte de las células del melanoma de manera fisiológica natural y promueven un mecanismo descontrolado de proliferación y supervivencia celulares están las vías Raf/MAPK. Estas cadenas de señales se organizan en redes intrincadas, y muchas de sus alteraciones genéticas ocurren en el melanoma, incluyendo mutaciones que activan el Ras y dos de sus cadenas de efectores, el Raf y las fosfoinositida-3-quinasa (PI3K).

**A continuación destacamos las dianas más estudiadas del melanoma:**

**MAPK (proteínas quinasa activadas por mitógenos):** las MAPK son una familia de enzimas que forman una red integrada que incluye en funciones celulares como la diferenciación, la proliferación y la muerte celular. Estas proteínas citoplasmáticas modulan



las actividades de otras proteínas intracelulares añadiendo grupos de fosfato a sus aminoácidos serina/treonina.

**BRAF:** el BRAF es una isoforma de RAF. Las proteínas Raf (Raf-1, A-Raf, B-Raf) se dan en un punto intermedio entre los RAS y las MAPK en la vía de proliferación celular. Las proteínas Raf suelen ser activadas por la RAS por fosforilación y las proteínas activas Raf activan a su vez las MAPK por fosforilación. Sin embargo, otras quinasas también pueden activar las proteínas Raf independientemente.

**RAS:** La familia de genes RAS está formada por H-RAS, N-RAS y K-RAS. Normalmente, las proteínas RAS son pequeñas proteínas que enlazan con trifosfatos y son la molécula inicial habitual de varias vías de señalización con un papel clave en la transducción de señales, lo que desemboca en la transformación y la proliferación celular.

**MITF:** El factor de transcripción asociado con microftalmia es un marcador temprano del linaje de melanocitos y es esencial para un desarrollo normal de los mismos. Induce la transcripción de genes importantes para la producción de melanina, incluida la tirosinasa. Actualmente, existe información contradictoria sobre el MITF, tanto corroborando como negando su papel en la génesis de los melanomas.

## 2.8. Modelos animales

Actualmente se dispone de una amplia variedad de modelos de melanoma maligno en animales para los investigadores interesados en el proceso de esta enfermedad, entre los que están los cerdos sinclair y los caballos camargue. A pesar de que ninguno de los dos ejemplos sufre melanomas con una etiología asociada a la luz solar, el cerdo representa un modelo interesante, porque la piel del cerdo posee una estructura similar a la humana. Las cabras de Angora, en respuesta a la exposición crónica a la luz del sol, desarrollan un melanoma lentiginoso comparable a la forma de melanoma descrita en ancianos.

Entre los modelos más accesible para experimentación, sin embargo, están los peces xiphophorus y los marsupiales llamados colicortos, *Monodelphis domestica*, pues ambos desarrollan melanomas como respuesta a la exposición a los rayos ultravioleta y muestran una metástasis espontánea a otros órganos. Los melanomas se dan de manera espontánea en perros, modelo que se ha utilizado para evaluar combinaciones de citocina noveles y protocolos de terapia génica.

El modelo más explotado para el estudio de melanomas es el del ratón, lo que se debe también al creciente conocimiento de la genética de estos animales. La aparición de los



melanomas en ratones no es espontánea, c por lo que se induce por medio de la aplicación de agentes físicos o de manipulaciones genéticas específicas (ratones transgénicos) así como por inoculación de líneas de células tumorales.

Estos modelos tienen la ventaja de poseer un sistema inmune intacto, lo que permite a los investigadores estudiar no sólo los sucesos de las moléculas de los tumores, sino también observar las respuestas inmunológicas contra ellos.

Por último, los modelos descritos más recientemente con ratones inmunodeficientes (inmunodeficiencia combinada severa, SCID por sus siglas en inglés) proporcionan un medio de estudio de tumores humanos en condiciones controladas. Estos ratones se manipulan genéticamente para amenazar la respuesta inmunitaria y permitir la inyección o la incorporación de material de origen humano sin rechazo. Por ejemplo, estos modelos permiten la inyección de células aisladas de tumores metastásicos por vía subcutánea o por la vena de la cola. A pesar de que la incidencia de la metástasis espontánea de tumores primarios en otros organismos es bastante baja, la tumorigenicidad (formación de tumores) se puede establecer en unas pocas semanas con la medición cuantitativa de colonias en los pulmones (número de agregados tumorales en los pulmones, que suelen ser uno de los objetivos primarios de las células en la metástasis del melanoma).

## 2.9. Ensayos clínicos

Un nuevo tratamiento contra el melanoma muestra resultados prometedores en los pacientes con una mutación genética particular. En un estudio publicado recientemente en la revista *New England Journal of Medicine*, los pacientes con metástasis del melanoma fueron tratados por vía oral con un fármaco denominado PLX4032, dirigido a una mutación genética (BRAFV600E) asociada con un mayor riesgo de melanoma. Entre el 40% y el 60% de los melanomas de todo tipo aparecen cambios anormales en el gen BRAF. Las versiones mutadas de BRAF pueden bloquearse en un modo activo que da lugar a un crecimiento incontrolado (canceroso). El PLX4032 es un «inhibidor» novel del BRAF que puede ralentizar y hasta detener este crecimiento. En un grupo de 32 pacientes de melanoma metastásico con la mutación del BRAF, el PLX032 consiguió reducir el tumor en el 81% de los pacientes. Las respuestas tardaron entre 2 y 18 meses. No está claro aún si el tratamiento con PLX4032 acabará mejorando los índices generales de supervivencia a los melanomas, pero los autores ya investigan con ensayos de mayor amplitud. Alrededor del 30% de los pacientes tratados con PLX4032 desarrolló carcinoma de células escamosas (un tipo más leve de cáncer de piel).



El PLX4032 es la primera prueba de que las terapias dirigidas a tumores con estas mutaciones BRAF-V600E activadoras pueden reducir significativamente el tamaño del tumor en los casos de melanoma. Este es el primer ejemplo de éxito de terapia dirigida a una molécula señalizadora intracelular con una mutación activadora. A pesar del impresionante éxito de las terapias dirigidas selectivamente a la quinasa, aún habrá que esperar para ver los resultados a largo plazo. Pacientes inicialmente receptivos al tratamiento desarrollan el final cierta resistencia y recaen. Comprendiendo cómo ocurre esto se puede desarrollar una base racional para combatir esta resistencia con terapias combinadas o fármacos de segunda generación.

### Más información:

GenoMel es un consorcio de investigación internacional. Su web incluye recursos interactivos sobre el melanoma. <http://www.genomel.org/index.php>

[http://www.genomel.org/patient\\_information.php](http://www.genomel.org/patient_information.php)





### 3. Aspectos éticos, jurídicos y sociales

A continuación proponemos una serie de opiniones y frases para incentivar la discusión en clase acerca de los aspectos éticos, jurídicos y sociales (Ethical, Legal and Social Aspects, 'ELSA') relacionados con el cáncer de piel:

#### 3.1. Introducción

El melanoma es un cáncer común y el público lo conoce razonablemente bien. Pero esta familiaridad puede resultar engañosa. Puede tomarse menos en serio que otros tipos de cáncer, porque se piensa que es fácil de tratar y porque la gente piensa que los melanomas no sean mucho más que lunares inofensivos hasta que pueda ser demasiado tarde. La prevención, una pronta detección y un tratamiento a tiempo son cruciales, pero esto puede no comprenderse en condiciones, especialmente en países, como el Reino Unido, en los que los rayos de sol se consideran completamente beneficiosos y relativamente escasos, donde el bronceado está de moda y donde se hacen bromas sobre las quemaduras de sol!

#### 3.2. Prevención

La prevención de los melanomas es un asunto de salud pública. Las campañas de concienciación acerca de la exposición intermitente e intensa a la radiación ultravioleta, especialmente la de la luz solar y los aparatos de rayos UVA artificial, pueden marcar la diferencia significativamente de cara a la percepción de los riesgos y el comportamiento de la gente. La conciencia pública de los riesgos de las quemaduras de sol y el abuso de los aparatos de rayos UVA es relativamente bajo, como la comprensión pública de la eficacia de medidas preventivas como cubrirse, utilizar protector solar, usar ventanas con filtro solar, etc. La publicidad y la promoción de cremas solares y protectores en lo que atañe a los «factores de protección solar» no es especialmente clara, ni la base científica (si la hay) de tales índices se explica al público. Igualmente, aunque se ha dado más información acerca de cómo aplicarlas, cuánto dura la protección y cómo se ve afectada por el sudor o el agua, la mayoría de sus usuarios no terminan de entenderlo bien.

Recientemente, ha surgido cierta polémica sobre la seguridad de los aparatos de rayos UVA y se solicita una regulación más estricta de este sector, especialmente cuando los clientes son menores. Pero la regulación del sector no se basa en los riesgos. En general, mientras que la idea de «bronceado saludable» siga de moda, habrá significantes dificultades de comunicación públicas acerca de la necesidad de disfrutar del sol con sensatez. Además,



centrarse en los riesgos de la exposición a los ultravioleta puede ser controvertido y contraproducente de cara al disfrute de tareas y ocio al aire libre, con sus conocidos beneficios para la salud.

En lo que respecta a la prevención biomédica, no existen tests genéticos que sean lo suficientemente sensibles y específicos para orientar la toma de decisiones, las estrategias preventivas o la selección reproductiva. Pero de cara al porvenir puede ser posible aconsejar a futuros padres con antecedentes familiares de melanoma: esto entraría en las preocupaciones habituales sobre el uso y abuso de tests genéticos en medicina reproductiva. También sería posible utilizar intervenciones médicas que protegieran contra los efectos de los genes que sabemos que están implicados en las vías biológicas que llevan a la formación de melanomas. Se daría un debate ético acerca de los relativos méritos de la prevención farmacéutica y el cambio de comportamiento. Sin embargo, este tipo de tratamiento puede ser especialmente útil en pacientes con riesgo de melanoma (en particular los inmunosuprimidos).

Existe una última consideración sobre la prevención con respecto al impacto medioambiental. El cambio climático y el agotamiento de la capa de ozono están teniendo un impacto notable en términos de la exposición de la gente a niveles dañinos de radiación ultravioleta. La experiencia de Australia, donde los índices de melanoma han aumentado por culpa del agujero de la capa de ozono, las altas temperaturas en verano y una cultura muy orientada al aire libre, lo ilustra. Pero también ilustra los efectos para reducir el melanoma de un cambio cultural extendido (la campaña Slip-Slop-Slap, que hablaba de ponerse camiseta, crema y sombrero, y el cambio de las bromas a la desaprobación de las quemaduras), junto con el diagnóstico precoz (con revisiones en atención primaria y autoexploración del paciente) y el tratamiento.

### 3.3. Diagnóstico y revisión

El primer paso del diagnóstico será normalmente el de la visita al médico de cabecera a raíz de alguna preocupación. Las revisiones específicas por prescripción médica serán relativamente poco frecuentes excepto en países con altos índices de melanoma o en grupos de riesgo concretos (como los inmunosuprimidos): las consideraciones normales de eficiencia y coste-eficacia controlarán cómo y cuándo se inicia un programa de revisiones. Puesto que las consecuencias de un falso positivo en tratamiento de atención primaria o en derivaciones al especialista son relativamente menores, la mayor preocupación en este caso sería normalmente la de evitar falsos negativos en pacientes que sí presenten una lesión



cutánea o un lunar que les inquieta, y animar a los pacientes a consultar y no ignorar lo que pueden ser señales de peligro de melanoma.

Sin embargo, no están del todo claros cuáles son los mejores métodos para animar a los pacientes a solicitar el diagnóstico. Además, hay que comparar los beneficios con los costes en términos de asignación de recursos que podrían servir a otros usuarios y de consecuencias adversas en los comportamientos como una precaución o ansiedad excesivas.

A pesar de que los falsos positivos pueden suponer poca preocupación desde el punto de vista médico, desde la óptica de la salud pública podrían tornarse bastante costosos si se dieran con relativa frecuencia y minar la confianza del público en la fiabilidad y la utilidad de solicitar este diagnóstico, así como la de los servicios sanitarios en general. Esto nos sugiere la necesidad de asegurar que los criterios de diagnóstico son sencillos, robustos, fáciles de validar y accesibles a los no especialistas, que deben ser formados en consecuencia. Lo mismo se aplica al desarrollo de pruebas para usuarios/pacientes, como listas de comprobación o diagnóstico en casa. Aunque los tests útiles para animar a los pacientes a consultar a profesionales sanitarios pueden ser beneficiosos, el aparataje médico y los materiales para las pruebas pueden ser muy perjudiciales si no son fiables, si son difíciles de interpretar o si se toman como protocolos clínicos de diagnóstico definitivos.

La dificultad mas seria puede ser de hecho el problema habitual en sanidad por el que los pacientes que podrían aprovechar estas revisiones, diagnósticos o tratamientos no consulten. Pues durante muchos años se ha sabido que la voluntad de la gente para pedir ayuda médica es menor en los grupos socioeconómicos desfavorecidos, por distintas razones. Si el melanoma también es más común en estos grupos, se pueden producir notables desigualdades en materia de salud y acceso.

### 3.4. Tratamiento

Los desafíos éticos en torno al tratamiento se comprenden quizás mejor que los del diagnóstico: la clave está en una buena comunicación, de modo que paciente y familia comprendan la naturaleza de la enfermedad, las posibilidades de tratamiento, así como los riesgos y beneficios asociados o el pronóstico posible. En algunos grupos culturales puede aparecer una menor voluntad de desvelar el diagnóstico de cáncer al paciente, pero no tiene por qué resultar tan difícil en el caso del melanoma (al menos en sus estadios iniciales), una vez que se entienda que se trata de una enfermedad con muchas posibilidades de ser tratada. Los pacientes (o sus familias) pueden centrarse en la palabra «cáncer» y ponerse



fatalistas, o bien rehusar el tratamiento o la revelación del diagnóstico. Y esto, a pesar de que el tratamiento en circunstancias normales puede ser muy efectivo.

Las dos dificultades principales en lo que atañe al tratamiento son la disponibilidad y la investigación. En los casos avanzados, cuando los tratamientos disponibles son más bien costosos o poco eficaces (o ambos), pueden aparecer serias dificultades en términos de asequibilidad y relación coste-eficiencia del tratamiento. Por lo tanto, puede que los administradores de los tratamientos se enfrenten a difíciles decisiones sobre si ofrecer o no ciertas vías de tratamiento. También en la práctica clínica, a la hora de desvelar que un tipo de tratamiento particular pueda existir pero el sistema público de salud o el asegurador privado no lo cubran. Estas decisiones acerca de la relación coste-beneficio son difíciles de afrontar, tanto si se trata desde las autoridades sanitarias como si provienen de profesionales o centros de atención primaria.

### 3.5. Investigación

Existe una serie de cuestiones significativas en cuanto al diseño y la evaluación de los programas de promoción y educación sanitarias sobre el melanoma. Se aplica lo mismo a la evaluación de estrategias preventivas, especialmente las que implican productos (como las cremas) que pertenecen más al área cosmética que a la farmacéutica. Dada la importancia de la prevención en el control del melanoma, esto apunta a un problema ético serio relacionado con la adecuada asignación de recursos para la investigación. Y como con cualquier producto médico o paramédico, puede necesitar un empuje significativo en la regulación para que el sector en cuestión sujete sus productos a pruebas apropiadas e imparciales, así como se aseguren de que la información de promoción del producto y la información que se proporciona al usuario son concisas, fiables y verificables.

La ética de la investigación de tratamientos se comprende mucho mejor, puesto que el sistema de regulación de fármacos y dispositivos está mucho mejor desarrollado y sujeto a principios y directrices claras. Esto es así tanto para investigación con animales como en seres humanos. Aunque la controversia acecha tanto a la investigación con animales en dermatología (especialmente en el caso del uso de animales modificados genéticamente como modelos en la investigación contra el cáncer) como a los estudios con voluntarios humanos sanos (durante mucho tiempo los principales sujetos de estudio eran convictos, en los Estados Unidos en particular), las directrices y la supervisión de tales investigaciones son bastante robustas y respetadas.



En los ensayos clínicos propiamente dichos (fases II y III con pacientes). En particular, a algunos pacientes puede que les sea imposible conseguir un tratamiento a menos que se trate de un ensayo clínico (incluso con un producto con licencia), por cuestiones de coste, aunque formar parte de un ensayo clínico puede implicar (al azar o no) la asignación al grupo de control de todos modos. Puesto que no existe investigación sin riesgo, puede que alguna gente se sienta casi obligada a tomar estos riesgos tan sólo porque no disponen de otra vía para acceder al fármaco que su médico cree que necesita.

Se pueden dar otros problemas, relacionados con el consentimiento. Uno de ellos pasa por un concepto terapéutico errado, por el cual el paciente cree que está consiguiendo «el mejor tratamiento para su enfermedad», mientras que el investigador busca participantes en la investigación precisamente porque no sabe cuál es el mejor tratamiento para la enfermedad y la asignación a un tratamiento puede no tener que ver con las especificidades del paciente (en caso en los que, obviamente, se hace al azar). Los pacientes pueden creer también que el tratamiento experimental es el mejor por definición, tan sólo por ser el más actualizado. Igualmente, algunos pacientes pueden querer hacer trampas en el protocolo o viajar a otros países en los que se proporcione el tratamiento sin protocolo de pruebas, a un alto coste y, a veces, con alto riesgo (tanto por el tratamiento no testado como por la calidad de cuidados que puede encontrarse en la clínica de destino durante y después del tratamiento).

**Autores:**

El documento sobre la vanguardia del melanoma ha sido preparado por el **Dr. Daniele Bergamaschi**, del centro de investigación de la piel, del instituto Blizard de la facultad de medicina y odontología de la Universidad Queen Mary de Londres.

El documento sobre los aspectos éticos, jurídicos y sociales, por **Richard Ashcroft**, profesor de bioética de la Universidad Queen Mary de Londres.



➔ [www.xplorehealth.eu](http://www.xplorehealth.eu)

# Xplore Health

DISCOVER THE LATEST ON HEALTH RESEARCH



➔ FINANCIADO POR:



European Commission

➔ TRADUCIDO POR:



➔ COLABORADORES:



UM&Asociados