

1124021



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA Y CIRUGIA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POS-GRADO

FACTORES PRONOSTICO DE RECURRENCIA EN  
MELANOMA CUTANEO ESTADIOS CLINICOS I Y II.

T E S I S  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
E S P E C I A L I S T A E N  
C I R U G I A O N C O L O G I C A  
P R E S E N T A :

DRA SYLVIA VERONICA VILLAVICENCIO VALENCIA  
RESIDENTE III AÑO CIRUGIA ONCOLOGICA

285030

ASESOR: DR. CARLOS M. LOPEZ GRANIEL  
DIVISION DE CIRUGIA

EXPERIENCIA DE 22 AÑOS (1975 - 1997)  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA  
MEXICO, D. F.





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



---

DR. JOSE LUIS AGUILAR PONCE  
JEFE DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

FACULTAD DE MEDICINA  
Sala de Servs. Profesores  
OCT. 23 2000  
Unidad de Servicios Escolares  
3F de (Posgrado)



---

CARLOS M. LOPEZ GRANIEL  
ASESOR DE TESIS  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA  
AV. SAN FERNANDO No. 27 C. P. 14090  
MEXICO, D. F.  
23 OCT 2000  
DIVISION DE EDUCACIÓN MEDICA  
(ENSEÑANZA)



# INDICE

Indice.....	2
Resumen.....	3
Abstract.....	4
Antecedentes.....	5
Objetivo General.....	7
Material y Métodos.....	7
Resultados.....	8
Discusión.....	14
Bibliografía.....	17

## RESUMEN

**INTRODUCCION.** El Melanoma Cutáneo en México representa 1.4% de las neoplasias y 7.9% de los cánceres de piel; en el Instituto Nacional de Cancerología representa 1.3% y 23% respectivamente. Los factores pronóstico se han analizado multifactorialmente y se han demostrado variables predictivas: grosor del tumor, ulceración, sitio anatómico, sexo y patrón de crecimiento. La decisión terapéutica se basa en los factores pronóstico y el riesgo de recurrencia se correlaciona con los mismos y el tratamiento establecido.

**OBJETIVO.** Evaluar si las técnicas de inmunohistoquímica ayudan a identificar micrometástasis en ganglios patológicamente negativos con técnica de Hematoxilina y Eosina.

Evaluar los factores clínico-patológicos que influyen en la recurrencia, así como la utilidad de la linfadenectomía en pacientes con EC I y II de Melanoma Cutáneo.

**MATERIAL Y METODOS.** Se revisaron los expedientes de pacientes con melanoma cutáneo en el Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo de enero de 1975 a diciembre de 1997, analizándose: edad, sexo, estadio clínico, tipo clínico-patológico, Breslow, Clark, ulceración, y Pigmentación. Asimismo, los ganglios patológicamente negativos se analizaron con técnica de Hematoxilina y Eosina y técnicas de inmunohistoquímica: proteína S-100, HMB-45, Vimentina y CD-34. Se analizó la distribución de frecuencias y se aplicaron las pruebas de *t* de Student, Chi-cuadrada y prueba exacta de Fisher.

**RESULTADOS.** Los resultados demuestran 459 pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo, de los cuales se seleccionaron 112 en Estadio Clínico I y II, eliminando 28 pacientes por no contar con bloques de parafina. El 29% de los pacientes fueron masculinos y el 71% femeninos. Se distribuyeron en dos grupos de los cuales 44 presentaron recurrencia y 40 no la presentaron. En el grupo 1 (N=44) el 59.10% fueron femeninas y 40.90% masculinos, con una edad media de 54.8 años. En el grupo 2 (N=40) el 85% fueron femeninos y 15% masculinos con una edad media 57.65 años. En el primer grupo 9 se localizaron en Ext. Sup. y 35 en Ext. Inf. y en el segundo grupo fue 12 y 28 respectivamente. En ambos grupos el EC predominante fue EC IIA. Asimismo en ambos grupos el Breslow predominante fue de 1.51 a 4 mm y Clark IV. De los parámetros histológicos analizados la ulceración estuvo presente en 25 casos en el primer grupo y 16 en el segundo grupo ( $p=0.008$ ), el infiltrado linfoplasmocitario estuvo presente en el primer grupo en 26 casos y en el segundo en 21 ( $p=0.091$ ). Las variables inmunohistoquímicas, que fueron positivas predominantemente fueron HMB-45 ( $p=0.004$ ) y Vimentina ( $p=0.016$ ). La variabilidad vascular en ambos grupos osciló entre 20 y 30 vasos. El tiempo de recaída promedio fue de 20.49 meses (rango 4 a 108) y los patrones de recurrencia fueron local 15.9%, regional 52.2% y a distancia 31.8%.

**CONCLUSIONES:** La ulceración fue el único parámetro independiente asociado con las recurrencias. Las técnicas de Inmunohistoquímica detectaron la presencia de micrometástasis en el 38.1% de los casos. Con esto, si nosotros detectamos la presencia de las mismas, se deberá seleccionar tratamiento adyuvante efectivo intentando modalidades como RT, INF o hipertermia para mejor tratamiento del primario y de las zonas linfoportadoras.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cutaneous melanoma represents 1.4% of all neoplasms and 7.9% of all skin cancers in México; at the Instituto Nacional de Cancerología it accounts 1.3% and 23% of the neoplasms, respectively. It is a common disease and is very aggressive, prognosis depends on clinical stage and presentation of the disease. Many prognostic factors have been analyzed and have been used as prognostic factors, such as: Tumor thickness, presence of ulceration, anatomic site, sex, and growth pattern. Therapeutic decision is based on prognostic factors and thickness of the lesion. Risk of recurrence depends on prognostic factors and the management given.

**Objective:** Evaluate if immunohistochemistry staining can identify micro-metastasis in negative lymph nodes stained with hematoxylin and eosin. Evaluate the clinical-pathological factors that increase recurrence incidence, and the usefulness of lymphadenectomy in patients with Cutaneous Malignant Melanoma Clinical Stages I – II.

**Material and Methods:** From January 1975 to December 1997 all charts of patients diagnosed with cutaneous melanoma were reviewed. Following variables were analyzed: Age, sex, clinical stage, pathologic type, Breslow, Clark, ulceration, pigmentation, and presence of satellitosis. Negative lymph nodes stained with hematoxylin and eosin, also were immunostained for protein S-100, HMBV-45, Vimentin and CD-34. Frequency distribution was analyzed and *t*-Student, Chi-Squared and exact Fisher test were performed.

**Results:** During the period of time of the analysis 459 patients with malignant cutaneous melanoma were found, of these 112 were clinical stages I – II, 28 patients were eliminated due to the lacking of pathological samples. Twenty-nine percent of patients were men and 71% women. Patients were distributed in two groups, one ( 44 patients ) had recurrence and the other ( 40 patients ) did not have recurrence. In group 1 (N=44 ) 59.10% were females and 40.90% were males, with an average age of 54.8 years. In group 2 (N=40 ) 85% were women and 15% men with a median age of 57.65 years. In group 1, nine tumors were located in the superior limb and 35 in the inferior limb; in group 2 the results were 12 and 28 respectively. In both groups the most common clinical stage was IIA. The most common Breslow thickness was 1.51 to 4 mm and Clark IV. Ulceration was present in 25 cases of group 1 and 16 in group 2 ( $p=0.008$ ), infiltrating lymphocytes was present in 26 cases of group 1 and in 21 of group 2 ( $p=0.091$ ). Of the immunohistochemistry staining HMB-45 ( $p=0.004$ ) and Vimentin ( $p=0.016$ ) were positive for micrometastatic lymph nodes. Microvessel variation in both groups ranged from 20 to 30 microvessels. Average recurrence time was 20.49 months (range 4 –108), and recurrence patterns were: 15.9% local, 52.5% regional and 31.8% distance.

**Conclusions:** Ulceration only independence parameter in association recurrence. Immunohistochemistry staining identify micro-metastasis positive lymph node in 38.1% cases. In these cases elective lymphadenectomy may be indicated as the main treatment modality and as a tool in choosing adjuvant therapy such as radiotherapy or immunotherapy.

## ANTECEDENTES.

El Melanoma cutáneo es una neoplasia más común de lo que parece, en 1995 se estimaron 32,100 casos nuevos con 7,200 muertes por esta enfermedad y para 1996, se modificó a 38,100 nuevos casos, lo cual demuestra un incremento en la incidencia de 12% anual, en Estados Unidos (1).

La incidencia se ha elevado en 150% desde 1971 y el riesgo a lo largo de la vida en raza blanca se estima que sea 1 en 90 para el año 2000. Los factores de riesgo más importantes que se han asociado con el desarrollo de melanoma cutáneo incluyen: antecedente previo de la enfermedad, pacientes portadores de pelo rojo o rubio, ojos azules, y tendencia a quemaduras solares atribuible al efecto de exposición a los rayos UVB solares; la latitud y cercanía del Ecuador, así como habitar hacia el norte o centro de Europa; una historia familiar de melanoma; la presencia de nevos así como el síndrome de nevos displásicos o lunares atípicos; y el antecedente de linfoma y xeroderma pigmentoso.(2,3)

El pronóstico en un paciente con melanoma se hace en consideración con el estadio y presentación clínica de la enfermedad. La estadificación clínica del melanoma incluye microestadificación por evaluación histopatológica del tumor primario. Dos métodos han sido utilizados para éste fin: la microestadificación de BRESLOW que mide la profundidad o grosor de la lesión, y la microestadificación de CLARK que define los niveles de invasión reflejando la profundidad de penetración en la dermis.

La AJCC ha creado un sistema de estadificación para melanoma que lo divide en 4 categorías: Estadio I pacientes con melanoma localizado y tumor delgado ( $\leq 1.5$  mm y  $\leq$ clark III); Estadio II pacientes con tumor grueso( $\geq 1.5$  y  $\leq 4$  mm y  $\geq$ clark III) o satelitos; Estadio III pacientes con enfermedad regional ganglionar y Estadio IV para pacientes con enfermedad metastásica a distancia. Para enfermos con melanoma localizado EC I-II, el BRESLOW es el factor pronóstico más significativo (2,3,7).

Los factores pronóstico en pacientes con melanoma han sido analizados multifactorialmente, y se ha demostrado que las variables predictivas más significativas por orden de importancia son: grosor del tumor, ulceración, sitio anatómico, sexo y patrón de crecimiento. Siendo los de peor pronóstico los localizados en el tronco o cabeza, ulcerados, con Breslow  $\geq 4$ mm y que se presenten en hombres.

En cuanto al patrón de crecimiento se reconocen 4 variantes: 1) Diseminación superficial ( 70% ); 2) Nodular ( 15-30% ); 3) Lentigo maligno, ( 4-10% ); y 4) Acral lentiginoso ( 2-8% en raza blanca y 35-60% en raza negra).(3,4,5,6)

Las decisiones terapéuticas en melanoma cutáneo se basan en los factores pronósticos y el grosor de la lesión. El riesgo de recurrencia local después de una excisión amplia se correlaciona más con el grosor de la lesión que con los márgenes de sección, así los márgenes quirúrgicos dependerán del grosor de la misma; proporcionando una estimación cuantitativa del riesgo de metástasis ocultas regionales (ganglios linfáticos o metástasis en tránsito)(9,12). Esto último ha sido utilizado con el fin de realizar una selección apropiada de pacientes para linfadenectomía electiva, mapeo linfático o terapia adyuvante.

El papel de la linfadenectomía electiva no se encuentra bien establecido, por lo cual el mapeo linfático se ha planteado como una alternativa racional. Morton en 1992 introduce un procedimiento llamado mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela. La identificación del ganglio centinela o primer relevo ganglionar, seguida de biopsia puede determinar la presencia de células de melanoma metastásicas.(10, 14, 17).

En la actualidad se han utilizado tres herramientas esenciales en la diferenciación del melanoma de otros tumores en patología: métodos histoquímicos clásicos, microscopía electrónica y tinciones de inmunohistoquímica. Las técnicas modernas de inmunohistoquímica han tenido un profundo impacto en la precisión de distinguir melanomas de otros tumores pobremente diferenciados tales como carcinoma de células escamosas de células ahusadas, fibroxantoma atípico, angiosarcoma epitelioides y varios otros tumores malignos primarios o metastásicos. El estándar de oro, es el uso de un panel de tinciones de inmunohistoquímica más que el uso de un solo anticuerpo. El panel más útil de anticuerpos para melanoma cutáneo primario son marcadores positivos para Proteína S-100, HMB-45 y Vimentina y marcadores negativos para citokeratinas. Este panel es de utilidad en la identificación de la mayoría de casos difíciles de melanoma. La deeterminación HMB-45 es considerado el más específico pero el menos sensible en la detección del melanoma, sin embargo un solo marcador no es infalible y cada tumor debe ser evaluado en el contexto de hallazgos clínicos, rutina histoquímica y hallazgos inmunohistoquímicos.(5)

Basado en esto, nuestro objetivo es verificar si las técnicas de inmunohistoquímica utilizando tinciones como vimentina, HMB-45, proteína S-100 y CD-34 pueden ser de utilidad para detectar tempranamente la presencia de micrometástasis en ganglios linfáticos regionales que no se detectaron en estudios convencionales con las tinciones de hematoxilina y eosina. Asimismo, evaluar cuales son los factores clinico-patológicos del tumor primario que influyeron en la recurrencia de la enfermedad.

## OBJETIVO GENERAL.

Evaluar si las técnicas de inmunohistoquímica ayudan a identificar micrometástasis en ganglios patológicamente negativos con la técnica de hematoxilina y eosina.

Evaluar si los factores clínico-patológicos influyen en la recurrencia, así como la utilidad de la linfadenectomía en pacientes con Melanoma Cutáneo EC I y II.

## MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron todos los expedientes en forma retrospectiva de los pacientes que tuvieron confirmado el diagnóstico de melanoma maligno en el Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo comprendido del 1o. de enero de 1975 al 31 de diciembre de 1997.

Se incluyeron todos los pacientes con estadios clínicos I y II de melanoma maligno (AJCC) localizados en extremidades, confirmado histológicamente en el INCan, con seguimiento mínimo de seis meses y que se halla contado con los bloques de parafina tanto del tumor primario con de los ganglios linfáticos. Se excluyeron los pacientes en quienes se corrobore histológicamente otro tipo de cáncer de piel o lesiones benignas, así como los pacientes que hayan tenido mortalidad secundaria a otra neoplasia. Se eliminaron los pacientes que hayan abandonado su atención en el Instituto Nacional de Cancerología antes de haber recibido el tratamiento.

Se analizaron las siguientes variables:

*CLINICAS:* edad, sexo, sitio de presentación en extremidades, estadio clínico I y II según criterios de la AJCC, tamaño tumoral, número de ganglios resecados, mapeo linfático, seguimiento en meses, tipo de recaída y tiempo de la recaída.

*HISTOPATOLOGICAS:* Breslow, Clark, ulceración, pigmentación, regresión, desmoplasia, tipo clinicopatológico, invasión vascular, infiltrado linfoplasmocitario y vascularidad.

*INMUNOHISTOQUIMICAS:* Proteína S-100, HMB-45, Vimentina, CD-34. Aplicadas a los especímenes de linfadenectomía.

Se analizó la distribución de frecuencias y se aplicaron las pruebas de *t* de Student, Chi-cuadrada y prueba exacta de Fisher, así como el método de Kaplan y Meier. Todas las pruebas se evaluaron a un 95% del nivel de confianza ( $p \leq 0.05$ ).

## RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 459 pacientes con diagnóstico de Melanoma Maligno durante el período comprendido de 1 de enero de 1975 al 31 de diciembre de 1997, seleccionando 112 pacientes que correspondieron a Estadios Clínicos I y II, y de localización en extremidades. Se eliminaron 28 pacientes por no contar con los bloques de parafina; quedando una muestra representativa de 84 pacientes los cuales se dividieron en dos grupos, uno de ellos con 40 pacientes que no presentaron recurrencia de la enfermedad y el otro con 44 pacientes que si la presentaron.

En el grupo que presentó recurrencia 26 pacientes ( 59.10% ) corresponden al sexo femenino y 18 ( 40.90% ) al sexo masculino y en el grupo que no presentó recurrencia la distribución fué de 34 ( 85% ) y 6 ( 15% ) respectivamente. Las edades oscilaron en el grupo de recurrencia entre 26 y 79 ( media de 54.8 ) años y en el grupo de no recurrencia entre 30 y 81 ( media de 57.65 ) años. El tamaño tumoral en el grupo de recurrencias en promedio fue de 30.84 mm ( rango 0-100mm ) y en el grupo de no recurrencias fué 25.28mm ( rango 0-70 ). Los márgenes en el primer grupo fue de 25.5mm ( rango 20-80mm ) y en el segundo de 28.3mm ( rango 0-100mm ). **cuadro no.1**

**Cuadro 1. CARACTERISTICAS DE LOS GRUPOS**

	N	Media	Dev.St	Mín	Max
<b>EDAD</b>					
SIN REC.	40	57.65	11.46	30	81
CON REC.	44	54.80	14.37	26	79
<b>TAMAÑO TUMORAL</b>					
SIN REC.	40	25.28	16.01	0	70
CON REC.	44	30.84	23.41	0	100
<b>MARGENES</b>					
SIN REC.	40	2.83	1.65	0	10
CON REC.	44	2.55	1.23	2	8

p=NS

En el grupo de recurrencia (n=44) 9 pacientes se localizaron en extremidad superior y 35 en extremidad inferior mientras que en el grupo de no recurrencia (n=40) la distribución fue 12 en extremidad superior y 28 en extremidad inferior. En el grupo de recurrencias a 28 pacientes se les realizó excisión amplia como tratamiento del tumor primario y a 16 pacientes se les realizó amputación; en el grupo de no recurrencias a 28 pacientes se les realizó excisión amplia y a 12 pacientes amputación. En el grupo de no recurrencia 3 casos presentaron márgenes positivos realizandoles una re-excisión, obteniendo así márgenes negativos. A 13 pacientes se les realizó mapeo linfático, 5 del grupo de recurrencia y 8 del grupo de no recurrencia siendo éste negativo en todos los casos.

La distribución por Estadios Clínicos se muestra en la figura no. 1.

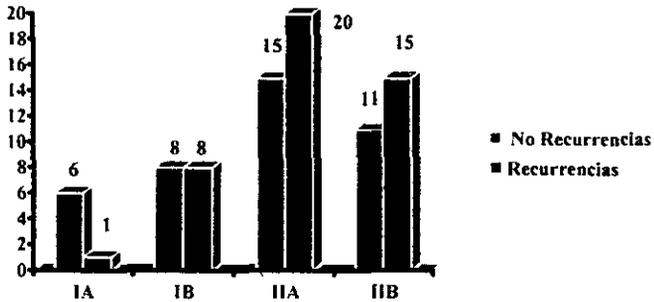


Figura no.1 Distribución por Estadios Clínicos.

La distribución según Breslow , Clark y tipo clinico-patológico se muestran en los cuadros 2, 3 y 4.

GRUPO	BRESLOW	ESTADIO CLINICO				TOTAL
		IA	IB	IIA	IIB	
SIN REC.	<0.75	3	1	1	0	5
	0.76 - 1.5	1	3	1	0	5
	1.6 - 4	0	2	11	4	17
	>4	0	0	1	6	7
	No valorable	2	2	1	1	6
CON REC.	<0.75	1	0	0	0	1
	0.76 - 1.5	0	2	2	1	5
	1.6 - 4	0	3	15	4	22
	>4	0	1	1	8	10
	No valorable	0	2	2	2	6

Cuadro no. 2 Distribución de los Grupos según el Breslow.

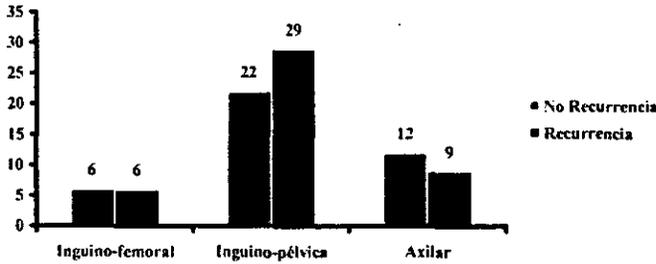
GRUPO	CLARK	ESTADIO CLINICO				TOTAL
		IA	IB	IIA	IIB	
SIN REC.	I	0	0	1	0	1
	II	2	3	3	0	8
	III	1	3	4	1	9
	IV	2	1	6	2	11
	V	0	1	0	6	7
	No valorable	1	0	1	2	4
CON REC.	I	0	0	0	0	0
	II	0	2	2	1	5
	III	1	2	7	3	13
	IV	0	2	8	4	14
	V	0	2	1	7	10
	No valorable	0	0	2	0	2

**Cuadro no. 3 Distribución de los Grupos según Clark.**

GRUPO	T.HP.	ESTADIO CLINICO TOTAL				TOTAL
		IA	IB	IIA	IIB	
SIN REC.	N	0	3	7	4	14
	AL	3	2	6	4	15
	ES	2	3	1	1	7
	LM	1	0	1	0	2
	No valorable	0	0	0	2	2
CON REC.	N	0	4	9	12	25
	AL	1	3	8	2	14
	ES	0	0	3	1	4
	LM	0	1	0	0	1

**Cuadro no.4 Distribución de los Grupos según Tipo Clínico-Patológico.**

En el grupo que presentó recurrencia la linfadenectomía realizada fue: 6 inguinofemoral, 29 inguinopélvica y 9 axilar, en el grupo de no recurrencia fueron 6, 22 y 12 respectivamente. ( figura no. 2 )



**Figura no. 2 Linfadenctomía.**

El número de ganglios resecaados en el grupo de recurrencia en promedio fue 17.09 ( rango 6-41 ), mientras que en el grupo de no recurrencias fue de 16.97 ( rango 6-34 ). El tiempo de recaída en meses fue de 20.49 ( rango 4-108 ). El seguimiento en meses del grupo que presentó recurrencia fue de 47.52 ( rango 7-285 ) y 53.52 ( rango 6-139 ) en el grupo que no presentó la recurrencia. ( cuadro no. 5 )

	N	Media	Desv.St	Min	Max
<b>No. GANGLIOS RESECADOS</b>					
SIN REC.	40	16.97	7.51	6	34
CON REC.	44	17.09	6.42	6	41
<b>TIEMPO DE RECAIDA</b>					
SIN REC.	40	0	0	0	0
CON REC.	44	20.49	19.66	4	108
<b>SEGUIMIENTO EN MESES</b>					
SIN REC.	40	53.52	39.44	6	139
CON REC.	44	47.52	47.53	7	285

**Cuadro no. 5 Tiempo de Recaída y Seguimiento.**

En el grupo de recurrencias la ulceración estuvo presente en 25 casos y ausente en 19 (  $p= 0.117$  ), mientras que en el grupo de no recurrencias se presentó en 16 casos y estuvo ausente en 24 casos (  $p= 0.008$  ). La pigmentación, regresión, desmoplasia, invasión vascular y el infiltrado plasmocitario no tuvieron valor estadístico. ( cuadro no. 6)

	N	PRESENTE	AUSENTE	
<b>ULCERACION</b>				
SIN REC.	40	16	24	$p=0.008$
CON REC.	44	25	19	$p=0.117$
<b>PIGMENTACION</b>				
SIN REC.	40	33	7	$p=0.401$
CON REC.	44	37	7	$p=0.176$
<b>REGRESION</b>				
SIN REC.	40	6	36	$p=0.344$
CON REC.	44	10	34	$p=0.697$
<b>DESMOPLASIA</b>				
SIN REC.	40	38	2	$p=0.587$
CON REC.	44	43	1	$p=0.203$
<b>INVASION VASCULAR</b>				
SIN REC.	40	39	1	$p=0.440$
CON REC.	44	42	2	$p=0.898$
<b>INFILTRADO LINFOPLASMOCITARIO</b>				
SIN REC.	40	21	19	$p=0.435$
CON REC.	44	26	18	$p=0.091$

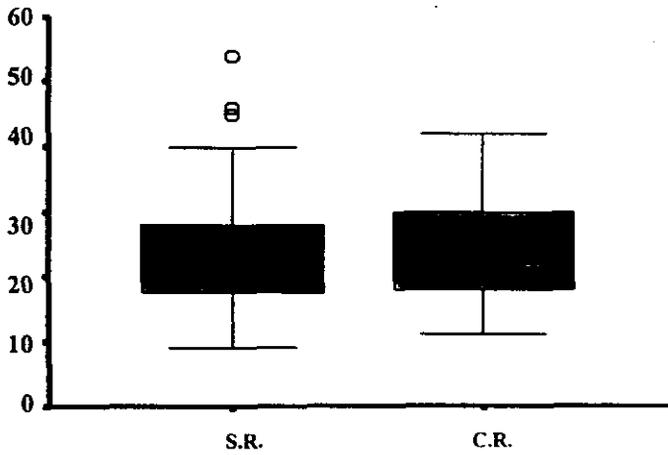
**Cuadro no.6 Características Patológicas.**

Analizando las tinciones de inmunohistoquímica aplicadas a los especímenes de linfadenectomía, el HMB-45 ( $p=0.004$ ) y la Vimentina ( $p=0.016$ ) fueron de valor para detectar micrometástasis en ganglios linfáticos.( cuadro no. 7 ).

		SIN RECURRENCIA	RECURRENCIA	
<b>H-E</b>	(-)	38	40	
	(+)	2	4	$p=0.494$
<b>S-100</b>	(-)	32	29	
	(+)	8	15	$p=0.144$
<b>HMB- 45</b>	(-)	35	23	
	(+)	5	21	$p=0.004$
<b>VIMENTINA</b>	(-)	34	25	
	(+)	6	19	$p=0.016$

**Cuadro no.7 Resultados de Inmunohistoquímica.**

El patrón de recurrencia fué local en 7 casos (15.9%), regional en 23 casos (52.2%) y a distancia en 14 casos (31.8%). La variabilidad vascular encontrada en ambos grupos osciló entre 20 y 30 vasos y se demuestra en la figura no. 3.



**Figura no.3 Variabilidad Vascular.**

## DISCUSION.

El rápido incremento en la incidencia del melanoma maligno ha sido paralelo a la extensa búsqueda y esfuerzos realizados en mejorar los resultados de tratamiento para pacientes con ésta enfermedad. Por lo tanto, se ha tratado de encontrar avances en la estadificación de la enfermedad, en el desarrollo de terapia adyuvante efectiva y estrategias de tratamiento prometedoras que están aun bajo investigación (36).

La decisión del tratamiento en pacientes con melanoma se basa en el entendimiento de la biología tumoral e historia natural de la enfermedad, así como los factores pronóstico. Es importante la identificación de marcadores pronóstico y citológicos basados en la fisiopatología molecular para predecir el comportamiento clínico de la neoplasia.

Estas decisiones terapéuticas se basan en los factores pronóstico y el grosor de la lesión y el riesgo de recurrencia se relaciona con el grosor mismo, proporcionando una estimación cuantitativa del riesgo de metástasis ocultas regionales. Es importante incluir a los pacientes en tres grupos con diferentes factores de riesgo para enfermedad regional o a distancia. En el primero de ellos los pacientes con lesiones menores de 1 mm o menores de Clark III se asocian con enfermedad localizada y solo en 2-4% tienen riesgo de desarrollo de micrometástasis regionales o a distancia, tales pacientes no son candidatos a linfadenectomía electiva o mapeo linfático. Los melanomas de grosor intermedio, de 1 - 4mm o Clark IV - V tienen un riesgo incrementado ( mas del 60% ) de metástasis regionales ocultas pero un riesgo bajo (menor del 20% ) de presentar metástasis a distancia, éstos pacientes se pueden beneficiar de linfadenectomía electiva o mapeo linfático y disección ganglionar selectiva. Los melanomas mayores de 4mm o gruesos tienen un alto riesgo de micrometástasis ganglionares ( más del 60% ) y alto riesgo ( mas del 70% ) de enfermedad metastásica a distancia oculta al momento de la presentación inicial. Estos pacientes generalmente no se benefician de linfadenectomía electiva pero pueden ser candidatos para estudios de terapia adyuvante quizá después de mapeo linfático para estadificación. En pacientes con metástasis regionales ( estadio clínico III ) el número de ganglios involucrados es el factor pronóstico más importante, la supervivencia a 10 años para pacientes con 1, 2 a 4 y más de 4 ganglios afectados son 40, 26 y 15% respectivamente. El pronóstico para pacientes con recurrencia local y recurrencia en tránsito son similares ( supervivencia a 10 años de 15 - 42% ) al pronóstico de pacientes con enfermedad regional. El curso clínico de los pacientes con metástasis a distancia ( estadio clínico IV ) es impredecible, no obstante, el pronóstico es malo, siendo la supervivencia a 5 años tan solo del 6%. En la enfermedad recurrente, el pronóstico depende del sitio inicial de metástasis, del periodo libre de enfermedad y del estadio previo a la recurrencia (2,17).

Analizando las variables clínico-patológicas, encontramos que el sexo femenino fue el predominante en nuestro estudio (71%) similar a los hallazgos encontrados por Niezabitowski et al, y a diferencia de los reportes universales de la literatura en los cuales el sexo predominante es el masculino, asimismo representó el 59.10% del grupo de recurrencia a diferencia de la consideración de mejor pronóstico(35).

El EC IIA fue el predominante en nuestra población, siendo este grupo de grosor intermedio el que más se beneficia de la linfadenectomía (18).

Los melanomas ulcerados representan una forma más agresiva de la enfermedad y son asociados con un pronóstico menos favorable (50% de supervivencia a 10 años, comparado con 79%). El 25 a 60% de pacientes con estadio clínico I y II tendrán evidencia de ulceración del tumor, el cual es más común en hombres (26%) que en mujeres (20%). Los datos de MCC muestran que en pacientes con EC I de la enfermedad tienen una significativa correlación entre el desarrollo de metástasis a distancia y el grosor y ulceración del tumor. Después del grosor del tumor, la ulceración es la segunda variable pronóstica más importante en melanoma maligno. El único factor patológico adverso de importancia en nuestro estudio, similar a la literatura, fue la ulceración ( $p=0.008$ ). Tradicionalmente, el melanoma maligno nodular (MN) se ha considerado como de peor pronóstico, mientras que el de diseminación superficial (SSM) se ha considerado de mejor pronóstico. No es claro el papel que tiene en melanoma acral lentiginoso (ALM) en considerarlo como de peor pronóstico. Balch y cols reportaron una pobre supervivencia a 10 años, mientras que Wells y cols no encontraron una correlación significativa entre supervivencia y ALM. Los tipos clínico-patológicos que predominaron en nuestro estudio fueron nodular y acral lentiginoso respectivamente(8).

El papel de la linfadenectomía electiva aun en la actualidad no se encuentra bien establecido, por lo cual el mapeo linfático se ha planteado como una alternativa racional (18,20,36). Morton en 1992 introduce un procedimiento llamado mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela. Esta técnica revela el concepto que regiones específicas de la piel drenan a un ganglio inicial dentro de los ganglios regionales. La identificación del ganglio centinela o primer relevo ganglionar, seguida de biopsia puede determinar la presencia de células de melanoma metastásicas. El localizar enfermedad oculta conlleva a completar la linfadenectomía, esta técnica utiliza una tinción de azul vital (azul patente-V) que ayuda a la identificación del ganglio centinela. Dos estudios, uno del MD Anderson Cancer Center y otro del Sydney Melanoma Unit en Australia confirman la identificación de ganglio centinela en más del 85% de los pacientes con estadios clínicos I y II, encontrando metástasis ocultas en el 20% de los casos. Existen varios estudios que demuestran que el melanoma maligno sigue una progresión ordenada de metástasis ganglionares y por muchos años, los proponentes de la linfadenectomía electiva (ELND) han argumentado que la resección temprana de los ganglios regionales provee ventajas en la supervivencia, sin embargo, 4 estudios prospectivos, aleatorizados han fallado en demostrar beneficios en la supervivencia general en pacientes sometidos a ELND (17,18,31,32). Desde la introducción por Morton del concepto de biopsia de ganglio centinela, otros autores han documentado la precisión de ésta técnica, ya que éste método tiene la ventaja distintiva de proveer información de la estadificación ganglionar con un procedimiento invasivo mínimo. A éstos pacientes en quienes se encuentren metástasis ganglionares, pueden ser seleccionados para tratamiento más agresivo, incluyendo completar la disección ganglionar linfática y terapia adyuvante. Datos de Intergroup Surgical trial indican que si nosotros agregamos tinciones de inmunohistoquímica al estudio del ganglio linfático además de las técnicas convencionales, podemos sobrestimar la detección de micrometástasis (36).

La presencia de enfermedad metastásica ganglionar oculta (micrometástasis), encontrada en pacientes con EC I-II influye negativamente en los rangos de supervivencia futuros. Los pacientes que tuvieron enfermedad ganglionar microscópica reseca tienen una supervivencia a 10 años de 48%, mientras que aquellos con EC I y II sin evidencia de metástasis ganglionares tienen una supervivencia a 10 años del 75%. En contraste, los pacientes con EC III con enfermedad macroscópica clínicamente tienen una supervivencia a 10 años solo del 25% (8).

En nuestro estudio se documentó que las tinciones de inmunohistoquímica detectaron 32 casos positivos (38.1%) que con la técnica convencional se había documentado como negativo, lo cual nos orienta a pensar que solamente una tercera parte de nuestro grupo de pacientes se benefició de la linfadenectomía realizada a nuestros pacientes.

La terapia adyuvante en el manejo del melanoma ha sido múltiple; hasta el momento en un intento para encontrar la mejor modalidad que permita alargar el período libre de enfermedad y la supervivencia, se han utilizado esquemas a base de quimioterapia citotóxica ( QT ), radioterapia ( RT ) e inmunoterapia a base de interferón F2-alfa ( INF2a ). En la actualidad solo éstos dos últimos han tenido importancia clínica en el tratamiento adyuvante del melanoma cutáneo (36).

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- De Vita V.T. **CANCER PRINCIPLES AND PRACTICE OF ONCOLOGY.** Lippincott, 1997.
- 2.- Lee Jeffrey E. **FACTORS ASSOCIATED WITH MELANOMA INCIDENCE AND PROGNOSIS.** *Seminars in Surgical Oncology* 1996; 12(6):379-385.
- 3.- Langley RG, Sober AJ. **CLINICAL RECOGNITION OF MELANOMA AND ITS PRECURSORS.** *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1998; 12(4): 699-715.
- 4.- Weyers W, Euler M, et al. **CLASSIFICATION OF CUTANEOUS MALIGNANT MELANOMA. A Reassessment of Histopathologic Criteria for the Distinction of Different Types.** *Cancer* 1999; 86(2):288-299.
- 5.- Byers HR, Bhawan J. **PATHOLOGIC PARAMETERS IN THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF PRIMARY CUTANEOUS MELANOMA.** *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1998; 12(4):717-735.
- 6.- Heasley DD, Toda S, et al. **PATHOLOGY OF MALIGNANT MELANOMA.** *Surgical Clinics of North America* 1996; 76(6): 1223-1255.
- 7.- Gershenwald JE, Buzaid AC. **CLASSIFICATION AND STAGING OF MELANOMA.** *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1998; 12(4):737-765.
- 8.- Stadelmann WK, Reitgen D. **PROGNOSIS IN MALIGNANT MELANOMA.** *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1998; 12(4): 767-795.
- 9.- Geraghty P; Johnson TM, et al. **SURGICAL THERAPY OF PRIMARY CUTANEOUS MELANOMA.** *Seminars in Surgical Oncology* 1996; 12(6): 386-393.
- 10.- McCarthy WH, Shaw HM. **THE SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY MELANOMA.** *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1998; 12(4):797-805.
- 11.- Bartoli C, Bono A, et al. **CLINICAL DIAGNOSIS AND THERAPY OF CUTANEOUS MELANOMA IN SITU.** *Cancer* 1996; 77(5): 888-892.
- 12.- Heaton KM, Sussman JF, et al. **SURGICAL MARGINS AND PROGNOSTIC IN PATIENTS WITH THICK (>4 mm) PRIMARY MELANOMA.** *Ann Surg Oncol* 1998; 5(4):322-328.
- 13.- Srivastava A, Laidler P, et al. **THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF TUMOR VASCULARITY IN INTERMEDIATE THICKNESS (0.76 – 4.0 mm THICK) SKIN MELANOMA. A QUANTITATIVE HISTOLOGIC STUDY.** *Am J. Path* 1988; 113(2): 419-423.
- 14.- Sim FH, Taylor WF, et al. **LYMPHADENECTOMY IN THE MANAGEMENT OF STAGE I MALIGNANT MELANOMA: A PROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY.** *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 697-705.
- 15.- Morton DL, Wen Duan-Ren, et al. **TECHNICAL DETAILS OF INTRAOPERATIVE LYMPHATIC MAPPING FOR EARLY STAGE MELANOMA.** *Arch Surg* 1992; 127:392-399.
- 16.- Ross MI, Reintgen D, Balch CHM, et al. **SELECTIVE LYMPHADENECTOMY: EMERGING ROLE FOR LYMPHATIC MAPPING**

**AND SENTINEL NODE BIOPSY IN THE MANAGEMENT OF EARLY STAGE MELANOMA.** *Semin Surg Oncol* 1993; 9:219-223.

17.- Ross MI. **SURGICAL MANAGEMENT OF STAGE I AND II MELANOMA PATIENTS: APPROACH TO THE REGIONAL LYMPH NODE BASIN.** *Seminars in Surgical Oncology* 1996; 12(6): 394-401

18.- Reintgen D, Balch CHM, Kirkwood, et al. **RECENT ADVANCES IN THE CARE OF THE PATIENTS WITH MALIGNANT MELANOMA.** *Ann Surg* 1997; 1:1-14.

19.- Kapteijn BA, Nieweg OE, et al. **LOCALIZING THE SENTINEL NODE IN CUTANEOUS MELANOMA: GAMMA PROBE DETECTION VERSUS BLUE DYE.** *Ann Surg Oncol* 1997; 4(2):156-160.

20.- Deming SP, et al. **INTRAOPERATIVE LYMPHATIC MAPPING ELEGANT WAY TO IDENTIFY LYMPH NODE METASTASES IN MELANOMA PATIENTS.** *M.D. Anderson Oncolog*; 1996; 41(2).

21.- Nathanson SD, Anaya P, et al. **SENTINEL LYMPH NODE METASTASIS IN EXPERIMENTAL MELANOMA: RELATIONSHIPS AMONG PRIMARY TUMOR SIZE, LYMPHATIC VESSEL DIAMETER AND 99mTc-LABELED HUMAN SERUM ALBUMIN CLEARANCE.** *Annals of Surgical Oncology* 1997; 4(2): 161-168.

22.- Reitgen DS, Brobeil A. **LYMPHATIC MAPPING AND SELECTIVE LYMPHADENECTOMY AS AN ALTERNATIVE TO ELECTIVE LYMPH NODE DISSECTION IN PATIENTS WITH MALIGNANT MELANOMA.** *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1998; 12(4): 807-821.

23.- Norman J, Wells K, et al. **IDENTIFICATION OF LYMPHATIC DRAINAGE BASINS IN PATIENTS WITH CUTANEOUS MELANOMA.** *Seminars in Surgical Oncology* 1993; 9: 224-227.

24.- Veronesi U, Zurrida S, et al. **CONSEQUENCES OF SENTINEL NODE IN CLINICAL DECISION MAKING IN BREAST CANCER AND PROSPECTS FOR FUTURE STUDIES.** *European Journal of Surgical Oncology* 1998; 24:93-95.

25.-Borgstein P. **HISTORICAL PERSPECTIVE OF LYMPHATIC TUMOUR SPREAD AND THE EMERGENCE OF THE SENTINEL NODE CONCEPT.** *European Journal of Surgical Oncology* 1998; 24: 85-93.

26.- Wagner JD, Davidson D, et al. **LYMPH NODE TUMOR VOLUMES IN PATIENTS UNDERGOING SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY FOR CUTANEOUS MELANOMA.** *Annals of Surgical Oncology* 1999; 6(4): 398-404.

27.- Miner TJ, Shriver CD, et al. **GUIDELINES FOR THE SAFE USE OF RADIOACTIVE MATERIALS DURING LOCALIZATION AND RESECTION OF THE SENTINEL LYMPH NODE.** *Annals of Surgical Oncology* 1999; 6(1):75-82.

28.- Kamath D, Brobeil A, et al. **CUTANEOUS LYMPHATIC DRAINAGE IN PATIENTS WITH GROSSLY INVOLVED NODAL BASINS.** *Annals of Surgical Oncology* 1999; 6(4): 345-349.

29.- Neitzel LT, Neitzel CD, et al. **ANGIOGENESIS CORRELATES WITH METASTASIS IN MELANOMA.** *Annals of Surgical Oncology* 1999; 6(1): 70-74.

30.- Essner R, Conforti A, et al. **EFFICACY OF LYMPHATIC MAPPING, SENTINEL LYMPHADENECTOMY, AND SELECTIVE COMPLETE LYMPH**

**NODE DISSECTION AS A THERAPEUTIC PROCEDURE FOR EARLY-STAGE MELANOMA.** *Annals of Surgical Oncology* 1999; 6(5): 442-449.

31.-Haddad FF, Stall A, et al. **THE PROGRESSION OF MELANOMA NODAL METASTASIS IS DEPENDENT ON TUMOR THICKNESS OF THE PRIMARY LESION.** *Annals of Surgical Oncology* 1999; 6(2): 144-149.

32.- Reintgen D, Cruse W, et al. **THE ORDERLY PROGRESSION OF MELANOMA NODAL METASTASES.** *Ann Surg* 1994; 220(6): 759-767.

33.- Reintgen D, et al. **MELANOMA NODAL METASTASES. BIOLOGIC SIGNIFICANCE AND THERAPEUTIC CONSIDERATIONS.** *Surg Oncol Clin North Am* 1996; 5(1): 105-120.

34.- Karakousis CP, Balch CHM, et al. **LOCAL RECURRENCE IN MALIGNANT MELANOMA: LONG-TERM RESULTS OF THE MULTICENTRAL RANDOMIZED SURGICAL TRIAL.** *Ann Surg Oncol* 1996; 3(5): 446-452.

35.- Niezabitowski A, Czajcki K et al. **PROGNOSTIC EVALUATION OF CUTANEOUS MALIGNANT MELANOMA: A CLINICOPATHOLOGIC AND IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY.** *Journal of Surgical Oncology* 1999; 70:150-160.

36.- McMasters KM, Sondak VK, et al. **RECENT ADVANCES IN MELANOMA STAGING AND THERAPY.** *Annals of Surgical Oncology* 1999; 6(5): 467-475.

**ÉSTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**