

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O. D.**

**MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO PRIMARIO.  
ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO DE CASOS EN 15 AÑOS  
EN EL SERVICIO DE DERMATOPATOLOGÍA  
DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O. D.**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN DERMATOPATOLOGÍA**

**P R E S E N T A:  
DRA. MARÍA DE LOURDES MORALES TRUJILLO**

**ASESORA DE TESIS: DRA. PATRICIA MERCADILLO PÉREZ**

**MÉXICO, D. F.**

**2009**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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. J. Francisco González Martínez  
Director de Enseñanza  
Hospital General de México, O. D.

Dra. Patricia Mercadillo Pérez  
Directora de Tesis  
Profesora Titular del Curso Universitario de Especialización  
En Dermatopatología  
Jefa del Servicio de Dermatopatología  
Hospital General de México, O. D.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco especialmente a mi asesora de tesis, Dra. Patricia Mercadillo Pérez, por la confianza y el apoyo otorgado para la realización de este trabajo. Además, le agradezco por motivarme siempre a seguir adelante e inculcarme el amor a la Dermatopatología, su ejemplo y su trabajo serán siempre una guía.

Al doctor Luis Miguel Moreno por su apoyo y enseñanzas, así como por dedicar parte de su tiempo en colaborar con la realización del presente trabajo.

A Alfredo, a mis padres y a mis hermanos, quienes siempre me han apoyado y confían en que dé lo mejor de mí, les estoy infinitamente agradecida. Sin ustedes no podría haber realizado cada una de las etapas de mi vida que he cursado.

A mi compañera de residencia, Maricruz, quien ha sido además una buena amiga y una persona muy dedicada y responsable en su trabajo diario.

# ÍNDICE

## CAPÍTULO 1

### MARCO TEÓRICO

Introducción.....	2
Epidemiología .....	2
Patogenia.....	3
Tipos de melanomas malignos cutáneos primarios.....	4
Estudio histopatológico.....	5
Otras variantes de melanoma.....	8
Inmunohistoquímica.....	12
Estadificación y pronóstico.....	14

## CAPÍTULO 2

### DESARROLLO DEL ESTUDIO

Justificación.....	22
Planteamiento del problema.....	23
Objetivos.....	23
Material y métodos.....	24
Consideraciones éticas.....	28
Recursos para el estudio.....	28
Anexo.....	29

## CAPÍTULO 3

### RESULTADOS

Datos generales.....	34
Datos clínicos de las lesiones.....	36
Datos histopatológicos.....	40

CAPÍTULO 4  
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Discusión.....	48
Conclusiones.....	51

CAPÍTULO 5  
IMÁGENES

Figuras.....	54
--------------	----

REFERENCIAS.....	62
------------------	----

# **CAPÍTULO 1**

## **MARCO TEÓRICO**

## CAPÍTULO 1

### MARCO TEÓRICO

#### INTRODUCCIÓN

El melanoma es un tumor originado en los melanocitos. Su incidencia y la mortalidad de los pacientes han aumentado en las últimas décadas. El melanoma constituye uno de los tumores más frecuentes en adultos jóvenes, lo cual lo convierte en un problema de salud. Hasta una quinta parte de los pacientes pueden presentar metástasis, que suelen causar la muerte; sin embargo, una detección temprana con un tratamiento quirúrgico adecuado, permite la curación en aproximadamente el 90% de los casos de melanoma de bajo riesgo (Breslow > 1mm). Los programas de detección temprana y el mejoramiento en las técnicas de diagnóstico, así como los nuevos tratamientos para etapas avanzadas de la enfermedad, han influido en el pronóstico futuro de los pacientes con esta enfermedad.

#### EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de melanoma se ha incrementado en forma constante en las últimas décadas. Este incremento en la frecuencia de casos nuevos diagnosticados fue mundial y oscila entre el 3 y el 8%. En Estados Unidos, el riesgo acumulado de desarrollar melanomas invasores era de 1 en 1,500 en 1935, encontrando para el año 2000 un incremento en el riesgo de 1 en 75. El melanoma representa el 5% de todos los cánceres en los hombres y el 4% en las mujeres, en Estados Unidos. La localización más frecuente de melanoma en los pacientes de piel blanca es en la espalda y miembros superiores en los hombres y en la espalda y las piernas en las mujeres; en los pacientes de raza negra y asiáticos, la localización más frecuente es plantas, membranas mucosas, palmas y lechos ungueales. La frecuencia de melanomas de acuerdo con el tipo tumoral es, melanoma de diseminación o de extensión superficial: 70%, melanoma nodular: 15%, melanoma lentigo maligno: 5% y melanoma acral lentiginoso y no clasificado: 10%<sup>1</sup>.

En México contamos con pocos estudios al respecto, sin embargo algunos datos difieren de lo reportado en las estadísticas mundiales. En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología en 1998, se encontró una mayor frecuencia en mujeres con una relación hombre:mujer de 1:1.6, la localización del tumor en los miembros inferiores fue del 45.2% y solo del

10.3% en el tronco. Los tipos de melanoma encontrados fueron, en orden de frecuencia: melanoma nodular (43.9%), melanoma acral lentiginoso (29.4%), melanoma de diseminación superficial (20.0%) y melanoma léntigo maligno (6.7%)<sup>2</sup>. Estos datos son similares a los reportados en otras tres series reportadas en México entre 1991 y 1995; estos resultados son diferentes a lo reportado en series de Estados Unidos e incluso de otros países latinoamericanos<sup>3</sup>. En un estudio realizado en el 2007, en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” de la Cd. de México, se encontró una frecuencia aún mayor de melanoma en las mujeres con una relación hombre:mujer de 1:2.1, la localización más común fue en miembros inferiores y el tipo de melanoma reportado como más frecuente fue el melanoma acral lentiginoso (43%), seguido del melanoma léntigo maligno (23.6%)<sup>4</sup>.

## **PATOGENIA**

En la patogenia del melanoma influyen tanto alteraciones genéticas heredadas como somáticas. En el desarrollo de este tumor están implicadas las alteraciones del control del ciclo celular y de los mecanismos de control de la transcripción. Los principales genes implicados en el desarrollo del melanoma se localizan en el cromosoma 9p21. El gen CDKN2A o INK4a/ARF codifica dos productos génicos separados, p16 y p14ARF, ambos reguladores negativos de la progresión del ciclo celular<sup>5</sup>. La proteína p16 ejerce su efecto mediante inhibición competitiva de la cinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4) que interactúa con otras proteínas y permite la progresión de la fase S y la consiguiente división celular y proliferación. Es fundamental que exista una p16 intacta para poder detener el ciclo celular, la pérdida en la función de esta proteína p16 aumenta el riesgo de que el ADN mutagénico escape a la reparación antes de la división celular. El segundo producto génico p14ARF regula el crecimiento de los melanocitos por efectos independientes sobre la vía de p53. El efecto neto de la mutación de CDKN2A con la pérdida de función de p14ARF, es un incremento en la destrucción de p53 con un mayor crecimiento y supervivencia de las células alteradas.

Algunas observaciones clínicas en el melanoma como regresión, zonas de despigmentación tipo vitiligo y nevo halo, y la mayor incidencia en pacientes inmunodeprimidos indican que el melanoma es un tumor inmunogénico. Múltiples estudios han permitido la caracterización molecular de los antígenos del melanoma reconocidos por los linfocitos T autólogos o por anticuerpos. Los principales antígenos del melanoma reconocidos son: 1) antígenos mutados (como p16), 2) antígenos específicos del tumor (como Mage 1, NY-ESO-1) y 3) antígenos de diferenciación (tirosinasa, gp100, Melan A/MART-1). Se puede

determinar el patrón de expresión de la mayoría de estos antígenos a nivel molecular usando anticuerpos monoclonales.

## TIPOS DE MELANOMAS MALIGNOS CUTÁNEOS PRIMARIOS

En general se distinguen cuatro tipos de melanoma maligno primario en piel, según su patrón de crecimiento: 1) melanoma de extensión superficial, 2) melanoma nodular, 3) melanoma léntigo maligno y 4) melanoma acral lentiginoso. Estos tipos no predicen el pronóstico de forma independiente de otros factores como la profundidad del tumor o la ulceración.

Variantes clínicas de melanoma:

*Melanoma de extensión superficial.* Es la variante más común, representa el 70% de los casos de melanoma en pacientes de raza blanca. Se presenta con mayor incidencia entre los 30 y 50 años y es igual en ambos sexos. Los sitios más frecuentes de presentación son la pierna en las mujeres y la espalda en los hombres. La lesión inicialmente se presenta como una mancha de contornos irregulares, de 1 a 2 cm de diámetro y con una gran variación en el color. Presenta un periodo de crecimiento lento horizontal o radial, después de un periodo variable de tiempo, entre uno y cuatro años, desarrolla crecimiento vertical rápido que se relaciona con la aparición de nódulos negros o azulosos. Hasta en dos terceras partes de los casos se produce regresión de parte de la lesión que se identifica por áreas de hipopigmentación. Un tercio de estos melanomas se origina a partir de un nevo previo. Algunos de estos melanomas son amelánicos, clínicamente no presentan pigmentación evidente y se observan de color rosado o eritematosos. La presencia de ulceración es un valioso dato diagnóstico y pronóstico.

*Melanoma nodular.* Es el segundo tipo más frecuente de melanoma cutáneo en personas de piel clara, representando del 15 al 30% de los casos. Se presenta principalmente en la sexta década de la vida y puede localizarse en cualquier sitio, aunque afecta principalmente el tórax, la cabeza y el cuello. Afecta más a los hombres que a las mujeres. Se presenta como un nódulo de color negro o azulado, incluso color de la piel o rojo que puede ulcerarse y sangrar e incluso clínicamente ser catalogado como un tumor vascular; en algunos casos las lesiones son pediculadas o polipoides (melanoma polipoide). Su crecimiento es rápido en algunos meses. (Figura 1).

*Melanoma tipo léntigo maligno.* Es una variante poco común de melanoma y representa solo el 15% de los casos. Se desarrolla en piel expuesta

crónicamente al sol, sobre todo en personas ancianas. En Estados Unidos se estima que corresponde al 4% de todos los melanomas cutáneos. Los sitios que se afectan principalmente son la región malar, nariz, región temporal y orejas; los sitios acrales como el dorso de las manos se afectan con menor frecuencia. Suele presentarse como una mancha de lento crecimiento, de color pardo o negro con variaciones en la tonalidad, de límites irregulares e indentados. El término léntigo maligno se utiliza para referirse a un melanoma in situ de la piel fotodañada, con una fase de crecimiento exclusivamente radial y melanoma de tipo léntigo maligno hace alusión a las lesiones con invasión de la dermis, es decir, con crecimiento vertical. Pueden pasar 10 a 15 años con una lesión in situ antes de que el tumor sea invasivo y presente zonas papulares o nodulares. (Figura 2).

*Melanoma acral lentiginoso.* Es tipo de melanoma difiere en frecuencia dependiendo de la raza del paciente, representa el 5 a 10% de los melanomas en personas de piel clara, 45% en pacientes de raza asiática y hasta un 70% en los de piel oscura. Afecta principalmente palmas y plantas y también el aparato ungueal (figura 3). Se diagnostica sobre todo en la séptima década de la vida. Se presenta como una mancha parda o negra con variaciones del color, asimétrica y de márgenes irregulares. La progresión de estos melanomas es más rápida que la del melanoma léntigo maligno y el de extensión superficial. Los melanomas amelánicos se pueden confundir clínicamente con verrugas o carcinoma epidermoide. El melanoma subungueal representa el 1 a 3% de los melanomas y se clasifica como una variante del melanoma acral lentiginoso. Se presenta como una banda pigmentada longitudinal en la uña o como nódulos ulcerados; la extensión del pigmento hacia el pliegue ungueal proximal o lateral se denomina signo de Hutchinson y suele indicar la presencia de un melanoma acral lentiginoso (figura 4).

## **ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO**

Durante algunos años se pensó que la toma de biopsia incisional en una lesión que pudiera corresponder a melanoma podría causar siembra metastásica. Estudios clínicos de series comparativas en cuanto a toma de biopsia incisional y resección completa de la lesión, demostraron que no había una diferencia significativa en cuanto a la evolución y pronóstico de los pacientes. Como es más fácil establecer el diagnóstico correcto cuando puede evaluarse todo el tumor, se recomienda realizar una excisión del mismo siempre que ésto sea posible y reservar las biopsias incisoriales para las lesiones grandes. La biopsia por rasurado o curetaje está contraindicada porque podría obtenerse

material inadecuado que no permita determinar la profundidad de la lesión, lo cual es fundamental para determinar el tratamiento definitivo y el pronóstico.

El estudio microscópico convencional para el diagnóstico de melanoma se basa en la suma de características microscópicas que son evaluadas tan objetivamente como sea posible<sup>6,7</sup>. La eficacia de los criterios histopatológicos actualmente utilizados para el diagnóstico de melanoma están bien definidos, pero no todos los parámetros tienen el mismo valor diagnóstico<sup>8</sup>.

En el melanoma maligno típico existe una considerable actividad de la unión, con células tumorales que poseen núcleos anaplásicos que descienden de la epidermis hacia la dermis. Es también común observar extensión ascendente hacia la epidermis suprayacente y lateral. Las células tumorales presentan gran variación en su forma y tamaño, pero las más importantes y frecuentes son las epitelioides y las fusiformes. En la mayoría de los tumores se identifican ambas clases, aunque se observa predominio de alguna de ellas. Las células epitelioides son más comunes que las fusiformes, ya que las primeras predominan en el melanoma de diseminación superficial y nodular que son los más frecuentes, mientras que las de tipo fusiforme se encuentran principalmente en los melanomas de tipo léntigo maligno y acral lentiginoso. Las células epitelioides tienden a mostrar una disposición alveolar (figura 5) y las fusiformes en forma de ramificaciones irregulares (figura 6). Las formaciones alveolares de células epitelioides se encuentran rodeadas por fibras de colágena que contienen algunos fibroblastos. Los melanomas que presentan una mayor cantidad de células fusiformes deben diferenciarse de los fibrosarcomas, los cuales no presentan actividad de la unión.

En el melanoma maligno se observan mitosis, aunque en los nevos melanocíticos no se presentan, debe considerarse que en el nevo de Spitz no son excepcionales. La cantidad de melanina que se encuentra en los melanomas es muy variable, en algunas lesiones se encuentra no solo en las células malignas sino también en los melanófagos del estroma. En ocasiones la tinción de hematoxilina-eosina no demuestra la presencia de melanina, pero al utilizar la tinción con nitrato de plata amoniaco con técnica de Fontana-Masson, se comprueba la existencia de pigmento por lo menos en algunas células (figura 7).

La magnitud del infiltrado inflamatorio también es variable. En general, en el melanoma maligno invasor en etapa temprana se identifica un infiltrado inflamatorio en banda, a menudo entremezclado con melanófagos, situado en la base del tumor (figura 8). En la lesión que empieza a invadir la dermis, el infiltrado se extiende más allá del tumor, a lo largo de la dermis de aspecto

normal, no obstante, existe en esta zona la presencia de melanocitos atípicos. En los tumores que llegan a dermis profunda, el infiltrado inflamatorio es muy variable, pero a menudo es leve a moderado. La disposición del infiltrado puede ser en la periferia de la proliferación tumoral o bien encontrarse mezclado con las células tumorales.

Variantes histopatológicas de melanoma maligno <sup>6</sup>.

*Melanoma de extensión superficial.* Se caracteriza por una población de melanocitos con un aspecto uniformemente atípico, por lo común no se observa un notable pleomorfismo de los melanocitos. La biopsia de un área pigmentada y ligeramente elevada, revela una distribución pagetoide de melanocitos grandes a lo largo de la epidermis (figura 9); estas células pueden estar aisladas o formar nidos y presentan un aspecto monomórfico. En las áreas muy nodulares se observan acumulaciones densas de células malignas en la dermis. En áreas de invasión se observan melanocitos de gran tamaño que poseen un citoplasma abundante que contiene partículas finas de melanina regularmente dispersas. En ocasiones, el melanoma de diseminación superficial puede asociarse con células fusiformes, y en raros casos, con células pequeñas que no difieren mayormente de las células de un nevo común, pero que pueden ser diferenciadas citológicamente.

*Melanoma nodular.* Este melanoma revela una escasa tendencia al crecimiento intraepidérmico. Típicamente se origina en la unión dermoepidérmica y al parecer posee la capacidad de extenderse en la dermis desde su instalación. El crecimiento intraepidérmico solo se observa como consecuencia de la invasión de la epidermis por un grupo de células tumorales que invaden en forma conjunta la dermis subyacente. La epidermis vecina a las áreas de invasión no contiene melanocitos atípicos. La invasión de la dermis junto con la presencia de áreas de invasión intraepidérmica es un hallazgo característico del melanoma nodular. Puede asociarse con células epitelioides grandes, células fusiformes, células pequeñas o una combinación de distintas células.

*Melanoma lentigo maligno.* Este melanoma se caracteriza por la proliferación de melanocitos atípicos que se localizan principalmente en la unión dermoepidérmica. Las células tumorales frecuentemente presentan un citoplasma conspicuo y núcleos pleomórficos e hipercromáticos; las células están orientadas perpendiculares a la superficie e involucran a los folículos pilosos y ductos sudoríparos. En lesiones avanzadas, en la zona de la unión dermoepidérmica se observan células gigantes multinucleadas tumorales. La pigmentación es variable pero es frecuentemente abundante, algunas veces ocupa todo el grosor de la epidermis, incluso el estrato córneo.

*Melanoma acral lentiginoso.* Las áreas maculares muestran una proliferación basal de melanocitos grandes con núcleos de gran tamaño con patrones de cromatina atípicos. El citoplasma está ocupado por gránulos de melanina y se observan dendritas elongadas que pueden extenderse hasta la capa de células de la granulosa. En las áreas papulares o nodulares, los melanocitos malignos a menudo tienen una configuración fusiforme y se extienden en la dermis. A menudo se asocia con los patrones desmoplásico y neurotrópicos de la fase de crecimiento vertical.

## OTRAS VARIANTES DE MELANOMA

El melanoma se puede presentar de forma poco habitual. En algunos casos su definición es clínica y en otros más es histopatológica. Cuando hablamos de las variantes histológicas, los patrones pueden simular a otros tumores malignos. El grupo de Rongioletti propone clasificar estas variantes en cuatro grupos que correspondan al patrón por arquitectura, características citológicas, cambios estromales y asociaciones de éstos<sup>9</sup> (Tabla 1).

<b><u>Variantes histopatológicas de melanoma maligno cutáneo</u></b>			
<b>Por patrón arquitectónico</b>	<b>Por características citológicas</b>	<b>Por cambios en el estroma</b>	<b>Arquitectura + características citológicas</b>
*Polipoide	*Células balón	*Desmoplásico	*Melanoma de desviación mínima
*Verrugoso	*Fusiforme	*Mixoide	*Melanoma con maduración paradójica
*Angiomatoide	*Rabdoide	*Osificante/ condroide	*Nevo azul maligno
*Angiotrópica	*Anillo de sello		*Sarcoma de células claras
*Dérmico primario	*Schwannoides		*Nevoide
*Pseudopapilar	*Células pequeñas		
*Ampoloso	*Ganglioneuroblástico		
	*Tipo animal		
	*Pseudipoblástico		
	*Amelánico		
	*Plasmocitoide		
	*Spitzoide		
	*Células de Merkel-like		

Tabla 1. Clasificación de las variantes histológicas de melanoma maligno, propuestas por Rongioletti y Smoller.

Este grupo de estudio concluye que en los melanomas pueden observarse patrones arquitectónicos y características citomorfológicas, así como cambios

en el estroma, que dificultan reconocer estas variantes poco usuales. El uso de estudios de inmunohistoquímica y de microscopía electrónica pueden ser requeridos para confirmar el diagnóstico de melanoma. La mayoría de estas variantes tienen el mismo pronóstico que los melanomas convencionales, es decir, el grosor del tumor mediante la medición de Breslow y la ulceración, son los factores pronósticos de sobrevida más importantes. Sin embargo, el describir estas variantes es importante no solo desde el punto de vista nosológico y pedagógico, ya que es posible obtener una correlación pronóstica adicional. En particular, el melanoma desmoplásico se asocia a un alto índice de recurrencia local, pero a un índice bajo de metástasis. El angiotrópico se asocia a mayor frecuencia de metástasis; el melanoma de células en anillo de sello a pobre pronóstico y el de células balonzantes a metástasis en piel.

A continuación, se hace referencia a las características de algunas de estas variantes histopatológicas de melanoma cutáneo maligno y otras variantes no consideradas por estos autores.

*Melanoma polipoide.* Conocido también como “pedunculado”, es considerado como una variante del melanoma nodular. Es una variante rara, aunque en algunas series en Australia se reporta con una frecuencia de 21.5%. En otras poblaciones su frecuencia es tan baja como de 0.3%. Se caracteriza por un patrón de crecimiento exofítico, con un nódulo conectado a la piel por un pedículo, la superficie generalmente se encuentra ulcerada y friable. En el examen histológico, la porción nodular está ocupada por células de melanoma, mientras que el pedículo subyacente está inicialmente libre de ellas. En una etapa posterior las células tumorales infiltran el pedículo e incluso la dermis adyacente. Usualmente el componente de unión no es tan marcado como en el melanoma nodular común, el embolismo vascular por debajo de la lesión es frecuente. En general, el melanoma polipoide se clasifica como nivel III de Clark, a menos que las células tumorales se extiendan a la dermis reticular en cuyo caso se considerará nivel IV. Se relaciona a un pobre pronóstico, no dependiendo directamente de su configuración, sino porque esta forma de melanoma cursa generalmente con ulceración (figura 10).

*Melanoma verrugoso.* Es conocido también como melanoma queratósico, constituye en la población escocesa el 3.2% de todos los melanomas. Algunos estudios reportan una mayor frecuencia en las extremidades en mujeres, en hombres también el tronco es afectado. Puede ser confundido clínicamente hasta en la mitad de los casos con nevo epidérmico verrugoso, queratosis seborreica o papiloma. Microscópicamente, la característica más llamativa es la papilomatosis; la hiperqueratosis y la papilomatosis también pueden ser marcadas y la acantosis puede incluso ser similar a la hiperplasia

pseudoepiteliomatosa. La proliferación de melanocitos intraepidérmicos está siempre presente con involucro lateral y de los anexos. El componente dérmico puede semejar al melanoma de células pequeñas, pero se observa escasa maduración, nidos confluentes, células necróticas y mitosis. La inflamación es muy importante. El nivel de Clark y la medición de Breslow, son normalmente difíciles de obtener.

*Melanoma neurotrópico/desmoplásico.* Aunque este tipo de melanoma se define desde el punto de vista histopatológico, clínicamente la lesión típica es un nódulo o placa del color de la piel, roja o hiperpigmentada que suele afectar áreas de piel expuesta al sol. Puede originarse de novo, pero es la forma de melanoma que con mayor frecuencia se origina sobre una lesión previa. Las metástasis son poco frecuentes, pero el tumor tiene una alta capacidad de infiltrar y, por tanto, de ser agresivo a nivel local, con recidivas tras resección incompleta. Se requiere de biopsias profundas de tejido para realizar este diagnóstico, ya que la zona superficial del tumor puede mostrar hallazgos poco evidentes o no diagnósticos que se confundan con la fibrosis de una cicatriz o con una neoplasia fusocelular.

*Melanoma de tipo balonizante (de células balón).* Este tipo de melanoma no tiene características clínicas distintivas; solo presenta una alteración histopatológica distintiva que es la balonización en por lo menos el 50% de las células de melanoma. Las células balón son grandes, redondas o poligonales, con un citoplasma vacuolado y claro; estas células se disponen formando agregados o nidos en la dermis y ocasionalmente tienen una extensión pagetoide hacia la epidermis. La presencia de atípia celular, pleomorfismo nuclear y mitosis, permiten distinguirlo del nevo de células balón común. La positividad para PS-100 y HMB-45 son útiles para diferenciarlo de otros tumores de células claras. Este tipo de melanoma se ha asociado a un riesgo mayor de presentar metástasis cutáneas.

*Melanoma de células fusiformes/ fusocelular.* El melanoma desmoplásico y el melanoma de células fusiformes forman un continuo. Mientras que el primero se caracteriza por células fusiformes dispersas y abundantes fibras de colágena, el segundo tiene un componente de células fusiformes muy importante y escaso estroma. Este tipo de tumor debe ser diferenciado de otras neoplasias de células fusiformes. (Figura 11)

*Melanoma de células en anillo de sello.* Este tipo celular se relaciona más con melanomas metastásicos y melanomas recurrentes que con lesiones primarias. Las células neoplásicas en este melanoma, presentan citoplasma abundante y claro, con grandes vacuolas que comprimen el núcleo hacia la periferia; estas

células pueden contener un material granular PAS positivo, resistente a la diastasa. El diagnóstico diferencial incluye al adenocarcinoma y al linfoma en anillo de sello. En este melanoma la tinción de mucicarmin es negativa. En inmunohistoquímica son negativas para queratinas, antígeno carcinoembrionario y antígeno común leucocitario, pero positivas para S-100 y HMB-45.

*Melanoma con células de tipo névico pequeñas (melanoma de células pequeñas).* Este tumor contiene nidos de tamaño variable de melanocitos pequeños con núcleo hiper cromático y nucleolo prominente. Suelen identificarse mitosis en el componente dérmico (figura 12).

*Melanoma tipo animal.* Clínicamente se presenta como placas o nódulos de color azul o negro. Se han descrito metástasis en varios pacientes. No se han definido completamente los criterios de pronóstico. El nombre de la lesión deriva del parecido con las lesiones neoplásicas melanocíticas observadas en los caballos grises y en los animales de experimentación. Se caracteriza por nódulos y fascículos de melanocitos epitelioides con núcleos pleomórficos y marcada hiperpigmentación, con células dendríticas, numerosos melanófagos y, en ocasiones, infiltrado inflamatorio de linfocitos.

*Melanoma con rasgos de nevo de Spitz o melanoma "spitzoide".* Esta variante muestra rasgos histológicos sugestivos de nevo de Spitz, con asimetría de la lesión, y un nódulo dérmico de melanocitos epitelioides que no maduran al profundizar en la dermis. Otros rasgos importantes para el diagnóstico de melanoma son las sábanas de melanocitos atípicos en la dermis y la presencia de mitosis en la base de la lesión.

*Melanoma rabdoide.* Las características rabdoideas han sido observadas tanto en melanomas primarios como en los de tipo metastásico. Los melanocitos neoplásicos tienen un núcleo excéntrico, citoplasma amplio y están ocupados completamente por un material hialino y eosinofílico. Este material eosinofílico probablemente se debe a la acumulación de filamentos intermedios en el citoplasma. (Figura 13).

*Nevo azul maligno (melanoma maligno asociado a nevo azul).* Es un tumor de melanocitos dérmicos poco frecuente, suele afectar a la cabeza y, sobre todo la piel cabelluda. Se presenta como un nódulo negro-azulado, profundo, que suele medir > 1 cm de diámetro. En esta lesión se asocian desde el punto de vista histopatológico, elementos de un nevo azul clásico con áreas nodulares de células fusiformes atípicas y melanocitos dendríticos bipolares, con mitosis,

necrosis y melanófagos. El curso clínico se caracteriza por una elevada frecuencia de recidivas y metástasis.

## **INMUNOHISTOQUÍMICA**

El melanoma tiene características histopatológicas semejantes a otros tumores incluyendo los linfomas, carcinomas pobremente diferenciados, tumores neuroendócrinos, sarcomas y tumores de células germinales. Las células del melanoma forman diversos patrones arquitecturales incluyendo nidos, trabéculas, nódulos, rosetas, glándulas y formaciones papilares. Las tinciones de inmunohistoquímica son usadas extensamente para diferenciar los melanomas de otros tumores <sup>11</sup>.

Marcadores establecidos de diferenciación melanocítica.

*S100*. Es una proteína ácida de 21 kDa que se une al calcio que se descubrió primero en células gliales. Se denomina así porque tiene una solubilidad del 100% en solución saturada de sulfato de amonio. Es comúnmente usado como un marcador sensible para melanoma así como también para fibras nerviosas, tumores de células granulares y mioepiteliomas. En melanomas, S100 está presente en el núcleo y citoplasma y tiene una sensibilidad del 97 al 100%. Sin embargo la especificidad del S100 para las lesiones melanocíticas es limitado, éste también se expresa en células nerviosas, células mioepiteliales, adipositos, condrocitos y células de Langerhans y los tumores derivados de estas células. La especificidad del marcador S100 es del 75 al 87%.

*HMB45*. Es una glicoproteína gp100 que marca el citoplasma premelanosomal, fue uno de los primeros marcadores “específicos” para melanoma descubiertos. No tiene una alta sensibilidad como el S100 pero tienen una mayor especificidad. En las lesiones melanocíticas positivas, HMB45 se expresa en el citoplasma. La sensibilidad reportada de HMB45 para melanoma es del 69 al 93% y la expresión es máxima en los especímenes de melanoma primario (77-100%) y menor en los metastásicos (58-83%). Este puede teñir fuertemente en el componente epidérmico de un melanoma primario que disminuye en lo profundo de la fase de crecimiento vertical. El HMB45 es menos sensible en los melanomas amelánicos. Este marcador se expresa también en otros tumores como angiomiolipomas, linfangiomatosis, tumores de glándulas sudoríparas, melanocitomas meníngicos, sarcoma de células claras de los tendones y aponeurosis y carcinomas de ovario, mama o renal; estos tumores afortunadamente son muy distintos histológicamente de los melanomas.

*Melan A/MART-1.* Los antígenos de melanoma reconocidos por células T-1 (MART-1) y Melan-A son sinónimos de una proteína citoplásmica de diferenciación melanosomal reconocidas por células T. Dos clones del anticuerpo de esta proteína son: M2-7C10, generalmente referido como MART-1 y A-103, generalmente referido como Melan-A. Estos anticuerpos presentan una sensibilidad del 75 al 92% y especificidad del 95 al 100% para el melanoma que es similar al HMB45. Estos anticuerpos generalmente muestran una tinción más difusa e intensa que el HMB45 y no presentan una reducción de la tinción en el componente dérmico de los melanomas, esto permite una interpretación más fácil especialmente en los melanomas metastásicos <sup>11,12</sup>.

*Tirosinasa.* Es una enzima que hidroxila la tirosina en el primer paso de la síntesis de melanina. En los melanomas la tirosinasa puede ser vista como una tinción granular fina citoplasmática. La tinción positiva tiende a ser fuerte y difusa. La sensibilidad de la tirosinasa para el melanoma es mejor que el HMB45 de 84 a 94%. La sensibilidad disminuye conforme incrementa el estadio clínico y en las lesiones metastásicas (79-93%). La especificidad de la tirosinasa para el melanoma es de 97 a 100%. Este marcador ha sido encontrado también en angioliomas, en una minoría de angiomioliomas y sarcomas de células claras de la vaina tendinosa y tumores pigmentados de la vaina nerviosa.

*MITF.* El factor de transcripción de microftalmía (MITF) es un factor de transcripción proteínico necesaria para el desarrollo de los melanocitos durante la embriogénesis. Como es una tinción nuclear es fácil de interpretar, especialmente en melanoma tiende a ser sospechosa cuando el pigmento citoplásmico está presente. La sensibilidad para el melanoma es del 81 al 100% y su positividad ha sido reportada en melanomas S100 negativos. Los falsos positivos han sido descritos en diversos tumores incluyendo tumores de células fusiformes, neoplasias linfoides, ocasionalmente carcinomas de mama y de células renales. También es positivo en histiocitos, linfocitos, fibroblastos, células de Schwann y de músculo liso.

*NKI/C3.* Este anticuerpo, es una glicoproteína de 25-110 kDa localizada dentro de las vesículas citoplasmáticas en los melanocitos. Este marcador inmunohistoquímico debe marcar la membrana periférica para ser considerado positivo. NKI/C3 tiene una sensibilidad del 86-100% para melanoma en tejido fijado en parafina, pero es muy poco específico, marca neurotecomas, carcinoma medular de tiroides, tumores neuroendócrinos y de células granulares. Este también tiñe tumores de mama, próstata, pulmón, células claras, colorectal, carcinomas de vejiga y ovario, linfomas, neurofibromas y schwannomas. NKI/C3 también tiñe histiocitos, células dendríticas, mastocitos,

células endoteliales, eosinófilos, células bronquiales, sudoríparas, pancreáticas y de glándula prostática. Este no es un marcador específico y su alto costo limita su uso en la práctica clínica.

En la práctica actual, se utilizan los marcadores inmunohistoquímicos para diferenciación del melanoma. La mayoría de los melanomas sospechosos son diagnosticados con el marcador más sensible, S-100 y uno o más de los marcadores más específicos, tales como Melan A, tirosinasa o HMB45.

## **ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO**

Para poder determinar el tratamiento óptimo de los pacientes con melanoma y su pronóstico, es esencial obtener de manera precisa la extensión del tumor. Los comités de la Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) para la estadificación del tumor, los ganglios linfáticos y las metástasis (TNM), aprobaron un sistema para estadificar el melanoma que se implementó a partir de 2002 (Tabla 2). En este sistema se incorporó la información en variables pronósticas que permitieron estadificar a los pacientes de manera más precisa. Entre los avances específicos en la estadificación de los melanomas se incluyen el análisis más exacto del tumor primario (ulceración), los ganglios linfáticos regionales (biopsia de ganglio centinela) y las metástasis (ubicación y nivel sérico de lactato deshidrogenasa) para determinar el pronóstico de los pacientes de acuerdo al estadio que presenta<sup>13-15</sup> (Tabla 3).

En el momento del diagnóstico, el pronóstico del melanoma depende de si hay o no metástasis a distancia. Si no las hay, del estado de los ganglios regionales, y si la enfermedad está confinada a la piel, de la profundidad que el tumor haya alcanzado; existen otras características en relación al tumor que también influyen en el pronóstico pero su relevancia es menor. En general, alrededor del 85% de los pacientes tienen enfermedad localizada (estadios I y II) en el momento del diagnóstico y el pronóstico y tratamiento se relacionan con las características del tumor primario. Alrededor del 15% de los pacientes presenta enfermedad ganglionar regional (estadio III) y el pronóstico se relaciona con la evaluación de la extensión de esta enfermedad ganglionar y la presencia de ulceración en el tumor primario. Solo cerca del 2% de los pacientes presenta metástasis a distancia (estadio IV) en el momento del diagnóstico.

Categorías de la clasificación TNM para melanoma maligno:

Tumor primario (T).

*Grosor o espesor tumoral (Breslow).* Para determinar la profundidad del tumor se requiere la evaluación histológica. Se mide en milímetros con un micrómetro ocular, desde la capa granulosa o, si hay ulceración, desde la base de ésta, hasta la máxima profundidad identificable que alcancen las células del melanoma. Con este método se mide indirectamente la masa tumoral, según esta medida, en cuanto más grueso sea el tumor, peor será el pronóstico. Los intervalos definidos por Breslow en sus primeros trabajos fueron  $\leq 0.75$  mm, de 0.76 a 1.5 mm, de 1.6 a 3 mm, de 3.01 a 4 mm, y  $> 4$  mm. En la estadificación actual se utilizan números enteros:  $\leq 1$  mm, de 1.01 a 2 mm, de 2.01 a 4 mm y  $> 4$  mm. En el estudio de confirmación del sistema de la AJCC, el espesor tumoral fue el factor pronóstico independiente más importante en los pacientes con melanomas cutáneos primarios.

*Ulceración histológica.* Se define como la ausencia de epidermis sobre el melanoma primario. Por potencia, es el segundo factor predictivo independiente de la enfermedad localizada y se asocia al riesgo de desarrollar enfermedad avanzada. Influye en el pronóstico incluso en caso de que los ganglios no estén afectados. Es un factor de gran importancia que se ha incorporado al actual sistema de estadificación del tumor primario (T). Cuando la ulceración está presente, el pronóstico empeora y, de hecho, el melanoma ulcerado se clasifica en un estadio inmediatamente superior al de un melanoma sin ulceración<sup>16,17</sup> (Figura 14).

*Nivel de invasión.* El nivel anatómico de invasión descrito por Clark, representa la penetración progresiva de ciertas barreras anatómicas de la piel. El nivel I indica que el melanoma está limitado a la epidermis, El II implica una ruptura de la membrana basal dermoepidérmica provocada por las células tumorales, que se extienden hacia la dermis papilar. En el nivel III se presenta una mayor acumulación de células tumorales en la dermis papilar, la invasión llena y expande la dermis papilar, pero no penetra la dermis reticular. En el nivel IV hay una extensión evidente de las células tumorales dentro de la dermis reticular y el nivel V implica invasión del tejido celular subcutáneo. Actualmente, el nivel anatómico de invasión local (Clasificación de Clark) es menos importante; aunque sigue siendo muy útil sobre todo en áreas de piel fina donde un melanoma delgado puede alcanzar un nivel V, que le confiere la capacidad de producir metástasis.

### Clasificación TNM del melanoma maligno

#### **Tumor primario (T)**

TX	No se puede evaluar (biopsia por rasurado, melanoma residual)
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Melanoma in situ
T1	Tumor ≤ 1mm de grosor con/sin ulceración
T1a	≤ 1mm de grosor, Clark II o III, sin ulceración
T1b	≤ 1mm de grosor, Clark IV o V o con ulceración
T2	Tumor > 1 mm de grosor, pero < 2mm, con/sin ulceración
T2a	Tumor > 1 mm de grosor pero ≤ 2mm, sin ulceración
T2b	Tumor > 1 mm de grosor pero ≤ 2mm, con ulceración
T3	Tumor > 2 mm de grosor pero ≤ 4 mm, con/sin ulceración
T3a	Tumor > 2 mm de grosor pero ≤ 4 mm, sin ulceración
T3b	Tumor > 2 mm de grosor pero ≤ 4 mm, con ulceración
T4	Tumor > 4 mm de grosor con/sin ulceración
T4a	Tumor > 4 mm de grosor sin ulceración
T4b	Tumor > 4 mm de grosor con ulceración

#### **Ganglios regionales (G)**

NX	No se puede evaluar
N0	Ganglios regionales negativos
N1	Metástasis en 1 ganglio
N1a	Metástasis clínicamente oculta (micrometástasis)
N1b	Metástasis clínicamente aparentes (macrometástasis)
N2	Metástasis en 2 o 3 ganglios regionales o metástasis regional intralinfática sin metástasis ganglionar
N2a	Metástasis clínicamente ocultas (micrometástasis)
N2b	Metástasis clínicamente aparentes (macrometástasis)
N2c	Metástasis satélites o en tránsito, sin metástasis ganglionares
N3	Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos o metástasis en tránsito o satelitosis con metástasis ganglionares

#### **Metástasis a distancia (M)**

MX	No se puede evaluar
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Metástasis a la piel, el tejido subcutáneo o a ganglios linfáticos distantes
M1b	Metástasis pulmonares
M1c	Metástasis a cualquier otra víscera o metástasis en cualquier localización asociada con elevación de lactato deshidrogenasa

Tabla 2. Clasificación TNM para estadificación de melanoma maligno (2000).

Ambos parámetros histopatológicos, el grosor tumoral de Breslow y los niveles de invasión de Clark, son la base de la clasificación pronóstica del melanoma primario. Existe un 80% de correlación entre ambos sistemas, aunque el

Breslow es una variable continua y proporciona un índice más preciso de dicho volumen. Además, en el estudio de confirmación de la AJCC, el nivel de invasión solo ejerció un impacto significativo en la sobrevida dentro de los melanomas delgados (<1mm).

Clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) del melanoma						
ESTADIO	T	N	M	BRESLOW	ULCERACIÓN	GANGLIOS
0	In situ	N0	M0	≤ 1 mm	No	
IA	T1a	N0	M0	≤ 1 mm	No	
IB	T1b	N0	M0	1,01-2 mm	No	
IIA	T2a	N0	M0	1,01-2 mm	Sí	
	T3a	N0	M0	2,01-4 mm	No	
IIB	T3b	N0	M0	2,01-4 mm	Sí	
	T4a	N0	M0	> 4 mm	No	
IIC	T4b	N0	M0	> 4 mm	Sí	
IIIA	T1-4a	N1a	M0			1 ganglio Micrometástasis
IIIB	T1-4a	N1b	M0			1 ganglio Macrometástasis
	T1-4a	N2a	M0			2-3 ganglios Micrometástasis
IIIC	T1-4b	N2b, 2c	M0			2-3 ganglios b: macrometástasis c: con metástasis en tránsito / satelitos sin metástasis
	T1-4b	N3	M0			≥ 4 ganglios o combinaciones de metástasis en tránsito, satelitos o melanoma ulcerado y ganglios metastásicos
IV	T1-4b	N1-3	M			

Tabla 3. Clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) para estadificación de melanoma (año 2002).

Ganglios regionales (N):

*Microsatélites y metástasis en tránsito.* Se habla de microsatélites cuando se detecta un nido tumoral ≥ 0,05 mm en el mismo corte histológico que el tumor

primario, aunque separado de éste. Una metástasis en tránsito es una lesión situada a más de 3 cm del tumor primario, pero que no ha alcanzado los ganglios regionales. En la clasificación anterior, los microsátélites se incluían la estadificación de la lesión primaria (T), sin embargo se ha observado que tienen un pronóstico similar al de las metástasis en tránsito y las ganglionares, por lo cual se incluyen actualmente en el estadio N.

*Metástasis en los ganglios regionales.* El número de ganglios linfáticos metastásicos es más importante que el tamaño de las metástasis. Se han determinado cuatro categorías: 1, 2, 3 y 4 o más, cada una de ellas tiene peor pronóstico que la anterior. En relación al tamaño, se habla de micrometástasis y macrometástasis. Las primeras son aquellas que no son detectables clínicamente, se descubren en el estudio del ganglio centinela o en los ganglios de una linfadenectomía selectiva. Las macrometástasis son aquellas que corresponden a adenopatías palpables que se confirman histopatológicamente; también son consideradas así las metástasis ganglionares que rompen la cápsula y se extienden al espacio extraganglionar. En este último caso, la supervivencia es menor que los que tienen micrometástasis.

Metástasis a distancia (M).

Se han creado tres subgrupos pronósticos (M1a, M1b y M1c) según la localización de las metástasis. La supervivencia a 1 y 2 años es mayor en caso de metástasis no viscerales (M1a) que cuando existen viscerales (M1c). Al parecer los pacientes con metástasis pulmonares tienen mejor pronóstico al año de su diagnóstico que los que tienen en otras vísceras por lo que se incluyen en la categoría M1b.

En la categoría M también se consideran los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) sérica, que con frecuencia está elevada en la enfermedad metastásica. La elevación sérica de la LDH resitúa al paciente en la categoría M1c, siempre que se descarten otras causas como hemólisis o linfoma.

Factores pronósticos independientes no incluidos en la estadificación de la AJCC:

*Localización.* Algunos estudios indican que es un factor pronóstico independiente. Los pacientes que tienen lesiones en las extremidades (excepto en manos y pies), tienen mejor pronóstico que cuando se localizan en el tronco o la cabeza. Las lesiones con el peor pronóstico son aquellas localizadas en manos, pies y piel cabelluda. En el estudio de Garbe y cols., se encontró que la

sobrevida fue menor en pacientes con lesiones en piel cabelluda, pies y espalda <sup>18</sup>.

*Edad.* Los pacientes mayores de 65, en especial los hombres, tienen peor pronóstico. En los ancianos es más frecuente la aparición de metástasis a distancia, mientras que los jóvenes son más propensos a desarrollar enfermedad locorregional. Probablemente la inmunodepresión propia de la edad avanzada, sea la casusa de la progresión rápida en estos pacientes.

*Sexo.* Existen resultados contradictorios en este aspecto, aunque parece ser que las mujeres tienen un pronóstico ligeramente mejor, ya que suelen presentar lesiones localizadas en las extremidades, de menor tamaño y no ulceradas. En los varones son más frecuentes en tronco, mayor tamaño y ulcerados.

*Índice mitótico.* Se considera que los melanomas con un mayor índice de mitosis/mm<sup>2</sup> en el componente dérmico tienen peor pronóstico. Clark, en 1989 mencionó que la supervivencia a 8 años de los pacientes con melanomas con más de 6 mitosis/mm<sup>2</sup> fue de sólo el 38.2%, frente al 95% de los que no presentaban mitosis. Para otros autores es más importante el índice pronóstico, que resulta de multiplicar el índice mitótico por el grosor en milímetros.

*Respuesta inflamatoria/inmunitaria.* La relación del melanoma con el infiltrado inflamatorio no está completamente definida. Algunos estudios demuestran que un infiltrado inflamatorio denso se relaciona a un pronóstico más favorable, mientras que en otros no hay tal correlación. Además, es un factor muy difícil de evaluar porque no hay parámetros estandarizados para su estudio. En algunos estudios se consideran solo los linfocitos que rodean al tumor y en otros solo se consideran a los que infiltran el tumor (tumor infiltrating lymphocytes, TIL), que se cree son los que originan la reacción inmunitaria específica. La ausencia de respuesta inflamatoria se ha relacionado con un mal pronóstico en melanomas de mayor tamaño.

*Regresión.* Se define por la presencia de fibrosis y proliferación vascular en dermis papilar, sin que se observen células tumorales, y un infiltrado compuesto por melanófagos y linfocitos dispersos en una zona contigua o en el interior del melanoma. Algunos problemas cuando se evalúa este parámetro es la falta de estandarización de este proceso y del umbral para registrar estos cambios.

*Tipo histopatológico.* Durante algún tiempo se consideró que el melanoma lentigo maligno tenía mejor pronóstico que el melanoma de extensión superficial y que el de peor pronóstico era el melanoma nodular, sin embargo no existe una relación pronóstica real entre los cuatro patrones de crecimiento del melanoma. Pero, como el melanoma nodular tiene crecimiento vertical desde un inicio, suele tener un peor pronóstico.

*Invasión vascular.* Este parámetro está muy relacionado con la presencia de lesiones satélite microscópicas, es un factor predictivo importante en el desarrollo de metástasis en los ganglios linfáticos. La utilidad de este hallazgo es limitada debido a los frecuentes falsos positivos (por artificios) y a la falta de obtención de resultados positivos verdaderos (figura 15).

## **CAPÍTULO 2**

# **DESARROLLO DEL ESTUDIO**

## CAPÍTULO 2.

### DESARROLLO DEL ESTUDIO

#### I. JUSTIFICACIÓN

El melanoma maligno cutáneo es una entidad que ha duplicado su frecuencia en los últimos años. Se sabe ahora que no solo el tipo de piel y la exposición prolongada y acumulativa a las radiaciones solares son las causantes de que esta neoplasia se desarrolle, existen genes que se han implicado también en su patogenia. Esto es importante puesto que en nuestra población la presentación clínica difiere de lo reportado en la literatura mundial y es necesario conocer el comportamiento clínico del melanoma en nuestros casos.

Las características histopatológicas de los melanomas también tienen una importancia trascendente, ya que muchas de ellas se relacionan directamente con la evolución y el pronóstico. Datos importantes como el nivel de invasión (nivel de Clark), el grosor del tumor (Breslow) y la presencia de ulceración, son características que directamente impactan en el pronóstico y que forman parte de las distintas clasificaciones para estadificación del tumor. Sin embargo, existen otras características como el tipo celular en variantes poco usuales de melanoma, que no difieren en cuanto al pronóstico por sí mismas de los melanomas convencionales, pero que sí pueden tener alguna característica particular y que es importante conocer.

Es importante poder determinar las características microscópicas de los melanomas, establecer los hallazgos celulares, de extensión y de invasión y tratar de establecer los parámetros que tienen un valor pronóstico en cada caso. De acuerdo a la literatura, lo más común es que exista más de un tipo celular en los melanomas, en ocasiones pudiendo establecer alguna variante histopatológica en especial si la población celular es más del 50% en el tumor.

Es importante saber que las variantes comunes de melanoma maligno cutáneo, es decir, melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma acral lentiginoso y melanoma lentigo maligno, corresponden a una correlación clínico-patológica, aún cuando existan ciertas características distintivas en algunos de ellos. La clasificación de los melanomas en estas categorías, no se correlaciona directamente con la

estadificación y el pronóstico, sin embargo, el melanoma nodular se ha relacionado con un peor pronóstico ya que desde el inicio presenta un crecimiento tumoral de tipo vertical, lo cual incrementa el nivel de Clark y el grosor del tumor (Breslow).

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características clínicas del melanoma maligno cutáneo primario en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O. D.?

¿Cuáles son las características histopatológicas del melanoma maligno cutáneo primario en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O. D.?

¿Cuál es tipo de melanoma maligno cutáneo primario que se presenta con mayor frecuencia en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O. D.?

¿Existen variantes celulares poco comunes de melanoma maligno cutáneo primario en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O. D.?

## III. OBJETIVOS

### A. Objetivo principal.

Evaluar las características histopatológicas del melanoma maligno cutáneo primario y determinar los tipos celulares que se presentan con mayor frecuencia en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O. D.

### B. Objetivos secundarios.

a) Determinar las características epidemiológicas del melanoma maligno cutáneo primario en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O. D.

- b) Determinar las características clínicas del melanoma maligno cutáneo primario en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O. D.
- c) Determinar el tipo de melanoma maligno cutáneo primario que se presenta en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O. D.

#### IV. MATERIAL Y MÉTODOS

##### A. Diseño del estudio.

El presente estudio es retrospectivo, descriptivo y transversal.

##### B. Universo de trabajo.

- a) Archivo de reportes del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O. D.
- b) Archivo de laminillas del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O. D.

##### C. Descripción de las variables.

###### a) Variables independientes:

1. *Edad*. Es el periodo de tiempo que ha pasado desde el nacimiento, se expresa en días, semanas, meses y años. Para fines de este estudio se tomarán los años cumplidos al momento del estudio. Se registrará como escala de intervalo.
2. *Sexo*. Clasificación de una persona en hombre o mujer en base a las características anatómicas y cromosómicas. Esta es un tipo de variable nominal. Para fines de este estudio, se clasificarán como masculino o femenino.
3. *Topografía*. Se refiere al sitio anatómico donde se encuentran las lesiones. Para fines de este estudio se dividirá en: cabeza y cuello, tronco, extremidades superiores,

extremidades inferiores, mucosa genital y mucosa oral. Se utilizará para ello una escala ordinal.

4. *Morfología*. Se refiere a las características clínicas que presenta la lesión, se considerarán las siguientes: mancha, nódulo, mancha y nódulo, vegetación y verrugosidad, si presentan ulceración o sangrado. El tamaño de la lesión corresponderá al eje mayor y se medirá en milímetros. Estas características se consideran como datos nominales, a excepción del tamaño que se corresponde a una variable ordinal.
5. *Tiempo de evolución*. Es el periodo de tiempo transcurrido entre la aparición de la lesión o percepción de ella y el día de la revisión clínica y toma de biopsia. Se considerará en años, indicando como menos de un año a todas aquellas que tengan menos de doce meses.
6. *Antecedentes*. Se refiere a las patologías preexistentes en un paciente, de las cuales ya tenga conocimiento o se diagnostique durante la revisión clínica actual. Se consideran variables nominales.

b) Variables dependientes:

1. *Tipo de crecimiento tumoral*. Se refiere a la extensión de las células tumorales y se consideran dos formas, una radial y otra vertical. Se considera una variable nominal.
2. *Nivel de Clark*. Representa la penetración progresiva del tumor a través de ciertas barreras anatómicas de la piel. Se clasifica desde el nivel I que está limitado a la epidermis, hasta el nivel V que implica invasión del tejido celular subcutáneo.
3. *Grosor del tumor*. Se realiza a través de la medición de Breslow. Este parámetro mide indirectamente la masa tumoral. Los intervalos definidos por Breslow son:  $\leq 1\text{mm}$ , de 1.01 a 2 mm, de 2.01 a 4mm y  $> 4\text{ mm}$ . Se consideran variables ordinales y de intervalo.

4. *Ulceración histológica.* Se define como la pérdida de la continuidad de la epidermis sobre el melanoma. Es el segundo factor predictivo independiente de la enfermedad. Se considerará únicamente su presencia o ausencia.
5. *Infiltrado inflamatorio.* Se refiere al infiltrado de células inflamatorias que se encuentran limitando al tumor o que se mezcla con las propias células tumorales. Para fines de este estudio se considerará solo como escaso, moderado o intenso. Es un parámetro nominal.
6. *Características citológicas de melanoma.* Se considerarán los tipos o características celulares más sobresalientes o abundantes que se encuentren en el tumor (células fusiformes, células epitelioides, células en balón, células pequeñas, células claras, células monstruosas, células multinucleadas).
7. *Invasión.* Se considerará la invasión de los anexos cutáneos (folículo piloso, glándulas), de los vasos sanguíneos (angioinvasión) y a las estructuras nerviosas dérmicas (neuroinvasión).
8. *Mitosis.* La actividad mitótica se valorará en cruces, de una a tres (x, xx, xxx), dependiendo de la cantidad encontrada por campo de visión (40x).
9. *Inmunohistoquímica.* Si se realizó este tipo de estudio para corroborar el diagnóstico o como estudio complementario; se considerarán los siguientes marcadores: PS-100, HMB45 y MART-1, los cuales se anotarán como positivos o negativos. Se indicará el motivo de la realización.

#### D. Selección de la muestra.

##### a) Tamaño de la muestra

Todos los casos reportados con diagnóstico de melanoma maligno cutáneo de enero de 1993 a diciembre de 2007.

b) Criterios de selección.

i. Criterios de inclusión

Se incluirán todos los casos cuyos reportes y laminillas correspondan a diagnóstico de melanoma maligno cutáneo.

ii. Criterios de no inclusión

Aquellos casos cuyos reportes o laminillas correspondan a cualquier otro diagnóstico clínico e histopatológico.

iii. Criterios de exclusión

Se excluirán del estudio aquellos casos en los cuales no se cuente con la información necesaria o no sean concluyentes para el diagnóstico de melanoma maligno cutáneo.

E. Procedimientos.

a) Se revisó el archivo de reportes escritos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O. D., para recopilar los casos correspondientes al diagnóstico de melanoma maligno cutáneo y se obtuvieron los siguientes datos:

- i. Edad
- ii. Sexo
- iii. Topografía de la dermatosis
- iv. Morfología de las lesiones
- v. Tiempo de evolución
- vi. Antecedentes patológicos de importancia (incluyendo nevos previos)

b) Posteriormente se revisaron las laminillas que correspondían a estos casos, a fin de determinar los siguientes datos histopatológicos:

- i. Tipo de crecimiento tumoral
- ii. Nivel de Clark
- iii. Medición de Breslow (a través del uso de software AxioVision LE)
- iv. Ulceración
- v. Infiltrado inflamatorio

- vi. Tipos celulares
- vii. Invasión
- viii. Mitosis
- ix. Estudio de inmunohistoquímica
- x. Otros datos importantes según el caso

F. Análisis estadístico.

Estadística descriptiva fundamentalmente, con cálculo de proporciones y medidas de tendencia central.

Gráficos de frecuencia por aspectos individuales con análisis de incidencia/frecuencia. Tabulaciones y cuadros representativos de hallazgos.

**V. CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

Dado el diseño del estudio, el cual es retrospectivo y en el que no hay participación física de los pacientes, no existe riesgo alguno.

**VI. RECURSOS PARA EL ESTUDIO.**

A. Recursos humanos.

Los investigadores mencionados se ocuparon de la recolección de datos, análisis de laminillas, análisis estadístico y presentación de resultados.

B. Recursos materiales.

1. Archivo de reporte de casos y laminillas del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O. D., correspondientes al periodo de 1993 a 2007.
2. Archivo de reporte de casos y laminillas del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O. D., correspondientes al periodo de 1993 a 2007.
3. Formato de recolección de datos (Anexo).

4. Computadora SONY VAIO con programa de Office® 2007.
5. Microscopio Axiophot Carl Zeiss, serie 23575.
6. Programa AxioVision LE
7. Cámara digital Canon PowerShot G9, de 12 Megapíxeles.

**ANEXO  
(HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS)**

**MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO PRIMARIO. ANÁLISIS  
HISTOPATOLÓGICO DE CASOS EN 15 AÑOS EN EL SERVICIO DE  
DERMATOPATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O. D.**

**I. DATOS GENERALES.**

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Expediente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ Número de biopsia \_\_\_\_\_

**II. DATOS CLÍNICOS.**

**A. Topografía:**

Cabeza	<input type="checkbox"/>	Uña	<input type="checkbox"/>
Tronco	<input type="checkbox"/>	Cavidad oral	<input type="checkbox"/>
Extremidades superiores	<input type="checkbox"/>	Genitales	<input type="checkbox"/>
Extremidades inferiores	<input type="checkbox"/>		

**B. Morfología:**

Mancha	<input type="checkbox"/>	Ulceración	<input type="checkbox"/>
Nódulo	<input type="checkbox"/>	Sangrado	<input type="checkbox"/>
Mancha y nódulo	<input type="checkbox"/>		
Otra _____			

Tamaño: \_\_\_\_\_ Evolución: \_\_\_\_\_

**C. Adenomegalias:**

Si  No

Localización: \_\_\_\_\_

D. Tratamiento previo:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

E. Diagnóstico clínico:

\_\_\_\_\_

### III. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO:

#### A. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS.

a. Crecimiento tumoral:

Radial  Vertical

b. Grosor del tumor:

Nivel de Clark: \_\_\_\_\_

Breslow: \_\_\_\_\_

c. Ulceración:

Si  No

d. Infiltrado inflamatorio:

Escaso

Moderado

Intenso

e. Características citológicas:

Células epitelioides  Células en balón

Células fusiformes  Células mounstro

Células pequeñas  Células multinucleadas

Células claras  Células rabdoideas

f. Datos de invasión:

Anexos

Vasos sanguíneos

g. Otros datos:

Distribución pagetoide   
Migración en nidos   
Mitosis \_\_\_\_\_

B. INMUNOHISTOQUÍMICA:

Si  No

No. de IP: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Marcadores:

PS-100  Ki67   
HMB45  p53   
MART-1

IV. DIAGNÓSTICO FINAL:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## **CAPÍTULO 3**

# **RESULTADOS**

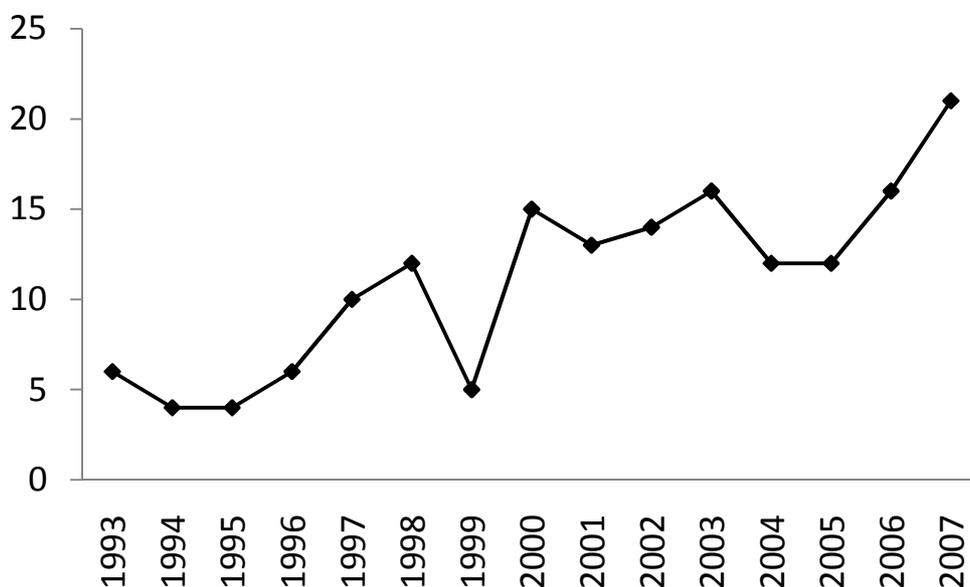
### CAPÍTULO 3 RESULTADOS

#### DATOS GENERALES

Durante el periodo de estudio que comprendió del primero de enero de 1993 al 31 de diciembre de 2007, se recibieron en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O. D. un total de 24, 880 biopsias, de las cuales 168 fueron reportadas como melanoma maligno, correspondiendo al 0.67 % del total de las biopsias mencionadas.

De los 168 reportes de melanoma maligno encontrados, se excluyeron cuatro de ellos, tres por ser lesiones cutáneas metastásicas y uno por corresponder a melanoma a nivel ganglionar. El total de pacientes incluidos en el estudio fue de 164 y el número de lesiones revisadas para su análisis histopatológico fue de 166, ya que un paciente presentó tres lesiones.

Durante los 15 años revisados, la cantidad total de casos de melanomas malignos cutáneos primarios fue muy variable, desde solo 4 casos en 1994 y 1995, hasta 21 casos en el último año de estudio. (Gráfica 1).



Gráfica 1. Casos de melanoma maligno cutáneo primario, distribuidos por año de estudio.  
Fuente: Archivo de reportes del Servicio de Dermatopatología, Hospital General de México, O. D.

En 135 casos el diagnóstico clínico de envío fue de melanoma maligno, por lo que se establece una correlación clínica de 81.32 %. Melanoma maligno como un diagnóstico diferencial se encontró en doce casos. En los diecinueve casos restantes, los diagnósticos fueron muy variables (Tabla 4).

<b>Diagnóstico clínico</b>	<b>n = 166</b>	<b>%</b>
Melanoma maligno (cualquier tipo)	135	81.32
Carcinoma epidermoide vs melanoma maligno	6	3.61
Carcinoma epidermoide	5	3.01
Queratosis seborreica	4	2.40
Carcinoma basocelular	2	1.20
Carcinoma basocelular vs melanoma maligno	2	1.20
Carcinoma epidermoide vs dermatofibrosarcoma protuberans	1	0.60
Queratosis seborreica vs nevo verrugoso	1	0.60
Queratosis seborreica vs melanoma maligno	1	0.60
Carcinoma de Merkel vs melanoma maligno	1	0.60
Hemangioma adquirido	1	0.60
Angioqueratoma circunscrito	1	0.60
Cuerno cutáneo	1	0.60
Hidradenoma nodular vs espiradenoma ecrino	1	0.60
Sarcoma de Kaposi vs melanoma maligno	1	0.60
Sarcoma de Kaposi vs poroma ecrino vs melanoma maligno	1	0.60
Queratoacantoma	1	0.60
Dermatofibroma vs queratosis seborreica	1	0.60

Tabla 4. Diagnóstico clínico de envío. Casos reportados como melanoma maligno cutáneo. Fuente: Archivo de reportes del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O. D.

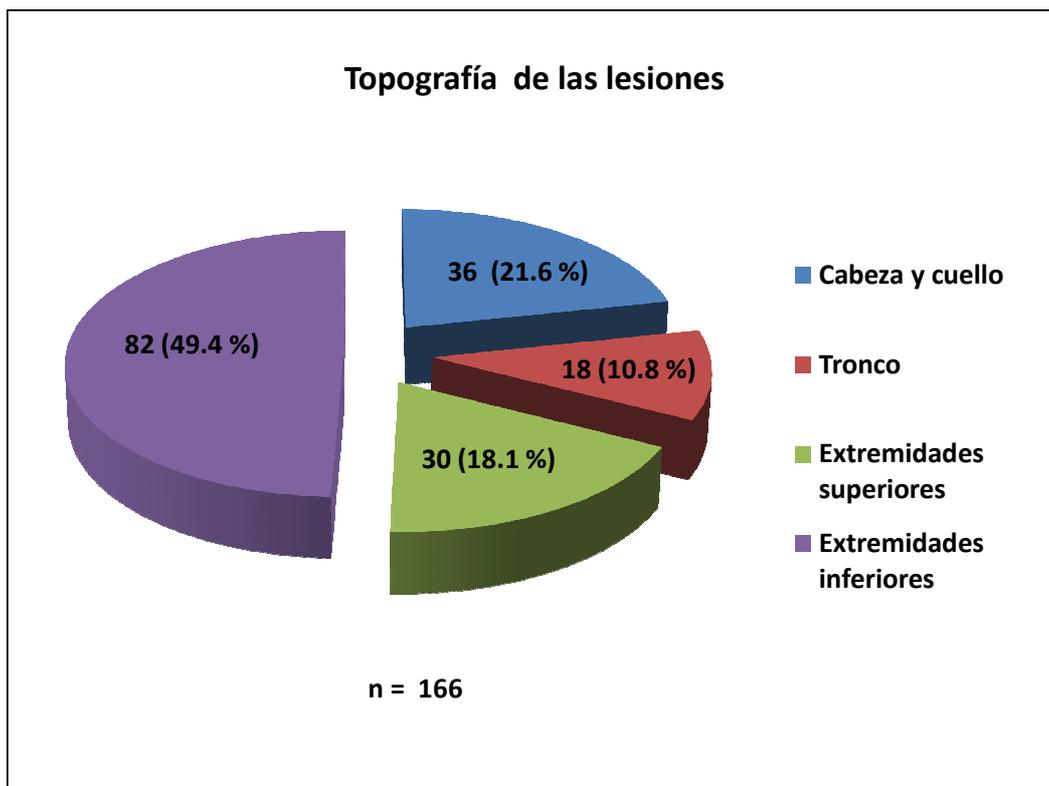
De los 164 pacientes con diagnóstico de melanoma maligno cutáneo primario, 113 (68.9 %) correspondieron al sexo femenino y 51 (31.1 %) al sexo

masculino, con una relación mujer:hombre de 2.2:1. La edad de presentación se encontró en un rango de 20 a 92 años, con un promedio de 56.9 años al momento del diagnóstico.

## DATOS CLÍNICOS DE LAS LESIONES

En cuanto a la topografía, la mayor parte de las lesiones se encontraron en extremidades inferiores con 82 casos (49.39 %), siguió en frecuencia cabeza y cuello con 36 casos que correspondió al 21.68% (Gráfica 2).

Aún cuando se presentó un caso en labio superior, no involucró la mucosa oral. El aparato ungueal, se encontró afectado en 24 casos, 10 en uñas de las manos y 14 en uñas de pies. En la tabla 5, se muestra la distribución de las lesiones por cada área anatómica y su relación con el género de cada paciente.



Gráfica 2. Distribución topográfica de las lesiones de melanoma maligno cutáneo primario. Fuente: Archivo de reportes del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O. D.

<b>Distribución topográfica de las lesiones de melanoma maligno primario cutáneo, en relación con el género de cada paciente.</b>						
	Número de casos	%	Mujeres (n=113)	%	Hombres (n=53)*	%
<b>Cabeza y cuello (n=36):</b>						
• Piel cabelluda	4	2.40	1	0.88	3	5.66
• Región frontal	3	1.80	2	1.76	1	1.88
• Región temporal	4	2.40	3	2.65	1	1.88
• Región auricular	4	2.40	2	1.76	2	3.77
• Párpados	3	1.80	3	2.65	0	0
• Mejillas	12	7.22	10	8.84	2	3.77
• Nariz	2	1.20	0	0	2	3.77
• Labios	1	0.60	1	0.88	0	0
• Región maxilar	1	0.60	1	0.88	0	0
• Cuello	2	1.20	2	1.76	0	0
<b>Tronco (n=18):</b>						
• Tórax anterior	4	2.40	1	0.88	3	5.66
• Abdomen	3	1.80	0	0	3	5.66
• Espalda	9	5.42	5	4.42	4	7.54
• Costados	2	1.20	0	0	2	3.77
<b>Extremidades superiores (n=30):</b>						
• Hombros	1	0.60	1	0.88	0	0
• Brazos	2	1.20	2	1.76	0	0
• Codos	1	0.60	1	0.88	0	0
• Antebrazos	3	1.80	1	0.88	2	3.77
• Dorso de manos	4	2.40	4	3.53	0	0
• Palmas	3	1.80	3	2.65	0	0
• Dedo pulgar	9	5.42	4	3.53	5	9.43
• Otros dedos	7	4.21	7	6.19	0	0
<b>Extremidades inferiores (n=82):</b>						
• Glúteos	4	2.40	4	3.53	0	0
• Muslos	7	4.21	5	4.42	2	3.77
• Rodillas	1	0.60	1	0.88	0	0
• Piernas	7	4.21	7	6.19	0	0
• Dorso de pies	8	4.81	5	4.42	3	5.66
• Plantas	20	12.04	13	11.50	7	13.2
• Talones	13	7.83	8	7.07	5	9.43
• 1er. dedo	16	9.63	12	10.61	4	7.54
• Otros dedos	6	3.61	4	3.53	2	3.77

Tabla 5. Distribución de las lesiones de melanoma maligno cutáneo primario por áreas anatómicas y número de casos correspondientes por género.

\* El número de pacientes masculinos es de 51, pero hay un paciente que presenta tres lesiones por lo que n=53.

Como podemos observar en el cuadro anterior, el sitio anatómico más afectado en general es el pie, ya que en total se asentaron en esta área 53 lesiones, que corresponde a más de un tercio del total de los casos (37.95%). En las mujeres este sitio anatómico se encontró involucrado en 63 casos (55.75%); en los hombres, también fue la zona más afectada aunque en un porcentaje discretamente menor (41.17%).

De acuerdo a la morfología de las lesiones, la más frecuentemente encontrada fue la mancha en 66 casos, seguida de nódulo en 52 (31.32%) y, de mancha y nódulo en 25 de ellos (Tabla 6). Dentro de otras lesiones mencionadas, se encontraron tres de aspecto pediculado. Se refiere sangrado de las lesiones en 13 casos (7.83%) y ulceración clínica en 22 (13.25 %).

<b>Morfología de las lesiones</b>	<b>n= 166</b>	<b>%</b>
Mancha	66	39.75
Nódulo	52	31.32
Mancha y nódulo	25	15.06
Vegetación	11	6.62
Lesión verrugosa	4	2.4
Lesión exofítica	4	2.4
Pediculada	3	1.8
Placa eritematoescamosa	1	0.6

Tabla 6. Morfología clínica de las lesiones en casos de melanoma maligno cutáneo primario. Fuente: Archivo de reportes del Servicio de Dermatopatología, Hospital General de México, O. D.

Solo en 147 casos se obtuvo el dato sobre tiempo de evolución que referían los pacientes en relación a la lesión sugestiva de melanoma. Setenta y siete pacientes se encontraron con una evolución de entre 1 a 5 años. Se encontró que el rango de evolución fue de un mes a 20 años (tabla 7).

Dentro de los antecedentes, 18 pacientes refirieron la presencia de nevo congénito en el sitio de la lesión sugestiva de melanoma. Un paciente presentaba Albinismo. Al momento del estudio un paciente se encontraba hospitalizado por presencia de síndrome medular secundario a enfermedad metastásica de primario desconocido, y un paciente más con síndrome anémico y frotis de médula ósea con células atípicas de primario desconocido.

<b>Evolución en años</b>	<b>n= 147</b>	<b>%</b>
< 1	43	29.25
1 - 5	77	52.38
6 - 10	12	8.16
> 10	15	10.2

Tabla 7. Tiempo de evolución de las lesiones de melanoma maligno cutáneo primario.  
Fuente: Archivo de reportes del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O. D.

El tamaño de las lesiones fue muy variable, de 0.4 hasta 10 cm. Este dato se obtuvo solo en 138 casos, de los cuales 82 se encontraron en un rango de 0.1 a 2.0 cm, que correspondió a más de la mitad de los casos. Es importante mencionar que solo se consideró para esta medición, el tamaño de la lesión sugestiva de melanoma, sin tomar en cuenta el tamaño de los nevos congénitos cuando se contaba con ese dato. (Tabla 8).

<b>Tamaño de las lesiones (cm)</b>	<b>n = 138</b>	<b>%</b>
0.1 – 2.0	82	59.42
2.1 – 4.0	38	27.53
4.1 – 6.0	16	11.59
6.1 – 8.0	1	0.72
8.1 -10.0	1	0.72

Tabla 7. Tamaño de las lesiones reportadas como melanoma maligno cutáneo primario.  
Fuente: Archivo de reportes, Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O. D.

Además de los datos clínicos ya descritos, es importante mencionar que en once casos existía evidencia de adenomegalías. Una paciente con melanoma nodular en el talón del pie izquierdo mostró crecimiento ganglionar en tres sitios distintos (tabla 8).

<b>Características clínicas de los casos que presentaron adenomegalias</b>					
	<b>Localización</b>	<b>Sexo</b>	<b>Sitio anatómico del melanoma</b>	<b>Morfología</b>	<b>Tipo de melanoma</b>
1	Cervical derecha	M	Occipital	Nódulo	NOD*
2	Inguinal derecha	H	Talón derecho	Mancha	NOD
3	Poplíteo derecha	M	1er dedo pie derecho	Nódulo	MMAL**
4	Inguinal derecha	H	Muslo derecho	Nódulo	NOD
5	Inguinal izquierda	H	Planta izquierda	Nódulo	NOD
6	Cervical, poplíteo e inguinal izquierda	M	Talón izquierdo	Nódulo	MMAL
7	EpitrocLEAR izquierda	M	Índice izquierdo	Lesión exofítica	MMAL
8	Inguinal derecha	H	1er. dedo pie derecho	Mancha	MMAL
9	Inguinal izquierda	H	Talón izquierdo	Mancha	MMAL
10	Axilar izquierda	H	Pulgar izquierdo	Vegetación	MMAL
11	Inguinal derecha	H	1er dedo pie derecho	Vegetación	MMAL

Tabla 8. Características clínicas de los pacientes con melanoma maligno cutáneo primario que presentaron adenomegalias.

Fuente: Archivo de reportes. Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, O. D.

\* NOD: Melanoma maligno nodular, \*\* MMAL: Melanoma maligno acral lentiginoso.

## **DATOS HISTOPATOLÓGICOS**

De los 166 casos reportados como melanoma maligno cutáneo primario, los especímenes recibidos fueron en más de la mitad de los casos, cilindros de 4 a 5 mm (88 casos, 53 %), en 73 casos (43.9 %) se realizaron husos de piel y las cinco muestras restantes fueron obtenidas por medio de biopsia por rasurado.

No fue posible determinar en todos los casos el nivel de invasión de Clark, principalmente por presentar tumor en el nivel de corte de la biopsia. De los

129 casos en que se realizó dicha medición, el nivel más frecuente que se encontró fue el nivel IV que correspondió a 51 casos. (Tabla 9)

<b>Nivel de invasión de Clark</b>	<b>n = 166</b>	<b>%</b>
I	8	4.81
II	17	10.24
III	32	19.27
IV	51	30.72
V	21	12.65
No valorable	37	22.28

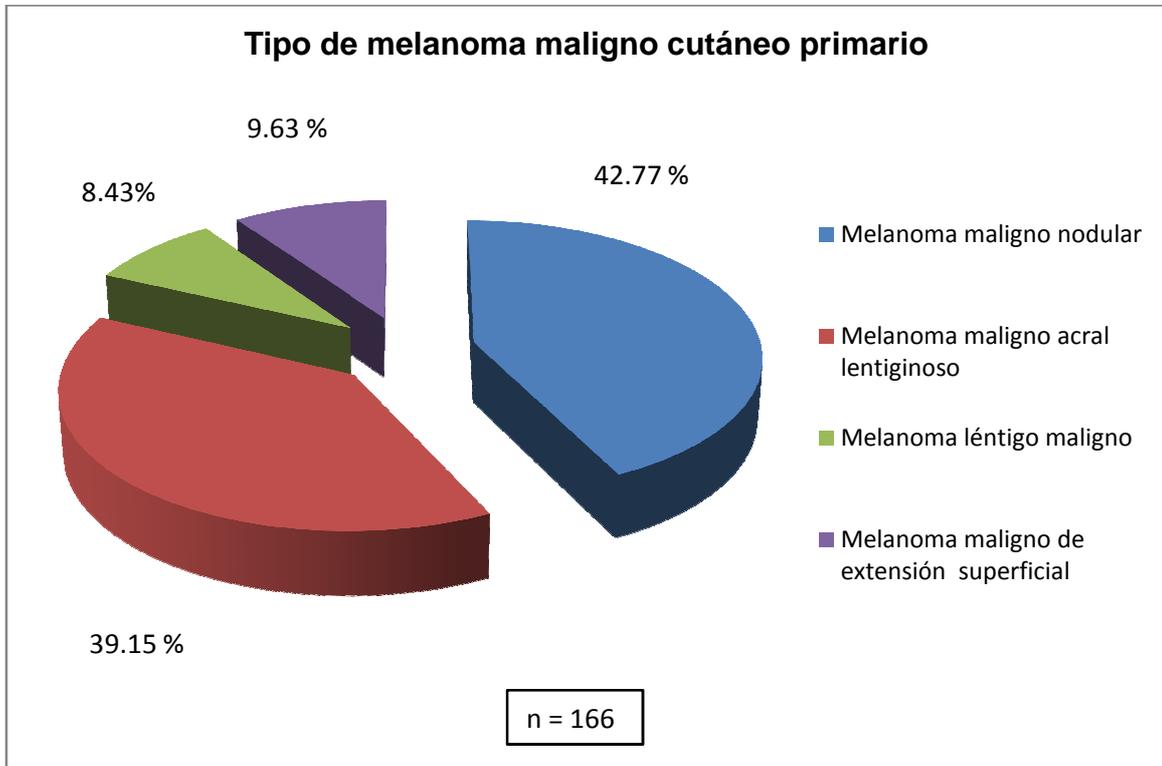
Tabla 9. Niveles de invasión de melanoma maligno (medición de Clark) en los casos reportados.

La medición del grosor del tumor según la escala de Breslow se realizó en solo 86 especímenes, lo que correspondió al 51%. En este caso, la presencia de ulceración, necrosis del epitelio, así como la evidencia de tumor en el sitio de corte de la biopsia, impidieron realizar dicha medición. Sin embargo, de los casos en que pudo ser evaluado, la mayor parte, 40 de ellos (24.09 %), se encontraban en el rango entre 1.01 y 2.0 mm. (Tabla 10)

<b>Escala de Breslow (mm)</b>	<b>n = 166</b>	<b>%</b>
≤ 1	30	18.07
1.01 – 2.0	40	24.09
2.01 – 4.0	10	6.02
> 4	6	3.61
No valorable	80	48.19

Tabla 9. Medición del grosor del melanoma maligno, según los parámetros de Breslow.

El tipo de melanoma maligno cutáneo primario encontrado con mayor frecuencia fue el de tipo nodular con 71 casos que corresponde al 42.77 %, seguido por el melanoma maligno acral lentiginoso con 65 casos y que equivale al 39.15 % (Gráfica 3).



Gráfica 3. Distribución de acuerdo al tipo de melanoma maligno cutáneo primario.

En la tabla 10, se muestran los hallazgos histopatológicos encontrados a nivel de la epidermis, la extensión e invasión celular, las características del estroma, las características citológicas y otros datos más. Se indica el número y porcentaje de casos en que se presentó dicha característica.

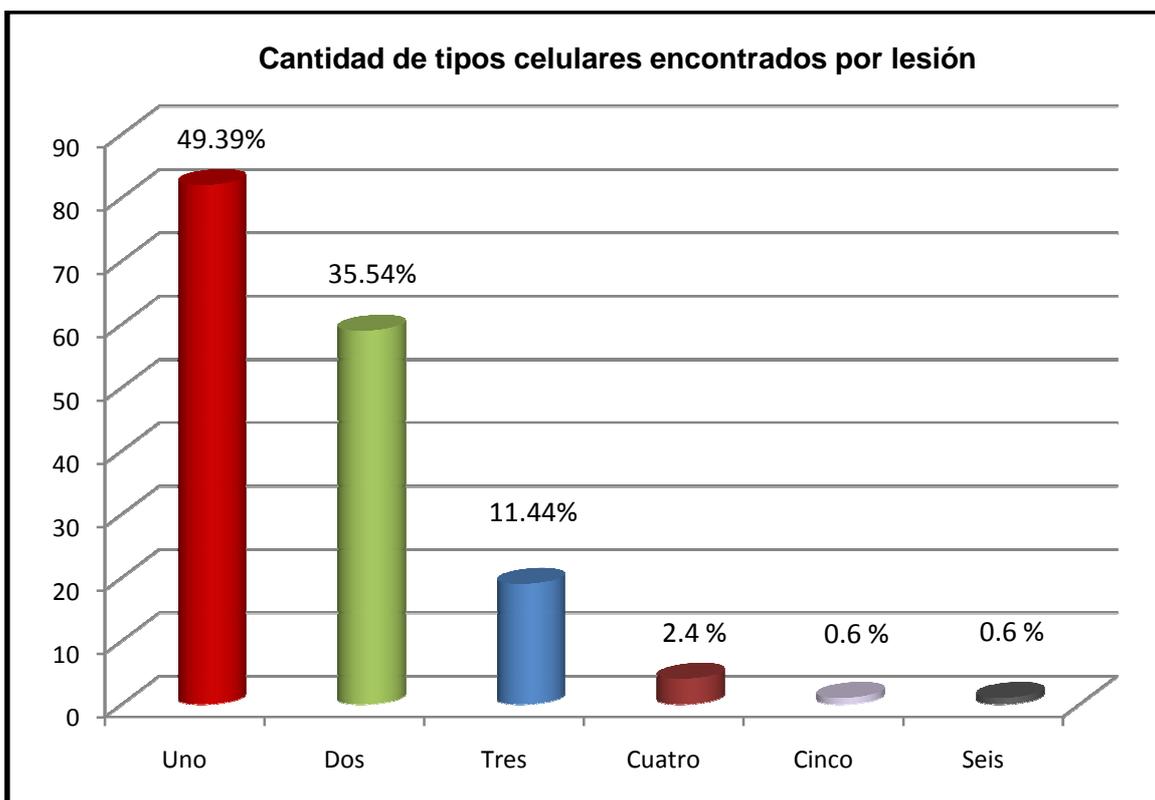
En esta tabla podemos observar que la presencia de necrosis del epitelio total o parcial se mostró 49 casos y la ulceración como dato histopatológico en solo 27 casos, 18 de cuales correspondieron a melanomas de tipo nodular.

El crecimiento tumoral es en el mayor número de los casos de tipo vertical (157, 95.57%), aunque en muchos de ellos se combina también con la extensión o crecimiento radial. El infiltrado inflamatorio fue leve con mayor frecuencia (45.78 %) y de distribución periférica en la mayor parte de los casos (56.02%).

Hallazgo histopatológico	Número de casos	%
<b>En epidermis</b>		
• Necrosis del epitelio	49	29.51
• Ulceración	27	16.26
• Eliminación de pigmento melánico	49	29.51
• Eliminación de células tumorales	12	7.22
• Migración en nidos	20	12.04
• Distribución pagetoide	28	16.86
<b>Extensión tumoral</b>		
• Crecimiento radial	116	69.87
• Crecimiento vertical	157	94.57
<b>Invasión tumoral</b>		
• Epitelio folicular	27	16.26
• Estructuras glandulares	2	1.20
• Angioinvasión	21	12.65
<b>Tipo celular</b>		
• Células epitelioides	146	87.95
• Células fusiformes	58	34.93
• Células pequeñas	21	12.65
• Células claras	2	1.20
• Células rabdoideas	3	1.80
• Células balón	2	1.20
• Células nevoides	1	0.60
• Células en anillo de sello	2	1.20
• Células multinucleadas	26	15.66
• Células monstruo	23	13.85
<b>Infiltrado inflamatorio</b>		
• Leve	76	45.78
• Moderado	65	39.15
• Intenso	25	15.06
• Distribución periférica	93	56.02
• Entremezclado con células tumorales	73	43.97
<b>Estroma</b>		
• Fibroplasia laminar	4	2.40
• Fibrosis	19	11.44
<b>Mitosis</b>		
• +	129	77.71
• ++	28	16.86
• +++	9	5.42

Tabla 10. Hallazgos histopatológicos encontrados en los casos de melanoma maligno cutáneo primario.

En la mayor parte de los casos reportados como melanoma maligno cutáneo primario se encuentra más de una población celular (Gráfica 4). En 82 casos, que corresponde al 49.39%, se observó un solo tipo celular, 68 de los cuales mostraron sólo células de tipo epiteliode. En un caso incluso, se observaron seis tipos celulares, aunque con predominio de células epitelioides.



Gráfica 4. Cantidad de tipos celulares encontradas en las lesiones de melanoma maligno cutáneo primario.

En dieciséis casos se encontraron diversos tipos celulares predominantes que correspondieron a variantes poco frecuentes de melanoma. De éstos, siete casos fueron de tipo fusocelular, cinco de células pequeñas, dos casos de melanoma de células rabdoideas, un caso de tipo balonzante y un caso más de melanoma de células en anillo de sello (tabla 11).

En 10 de estos casos, fue posible medir el nivel de Clark y se encontró entre III y V; el grosor del tumor (escala de Breslow) solo fue valorable en tres casos. Se observó ulceración en seis. La lesión clínica más frecuentemente reportada correspondió al nódulo en nueve casos.

Características de los casos con variantes poco frecuentes de melanoma maligno cutáneo primario									
	Variante	Sexo	Edad	Localización	Morfología	Clark	Breslow	Ulceración	IMHQx
1	Fusocelular	H	92	Planta	Mancha y nódulo	IV	NV	No	Si
2	Fusocelular	M	51	Espalda	Nódulo	IV	1.82	No	No
3	Fusocelular	M	50	1er dedo pie derecho	Mancha y nódulo	IV	NV	No	
4	Fusocelular	H	49	Pulgar izquierdo	Nódulo	NV	NV	Si	No
5	Fusocelular	M	78	Antebrazo derecho	Nódulo	NV	NV	No	No
6	Fusocelular	M	64	Mano derecha	Nódulo	NV	NV	No	No
7	Fusocelular	M	70	Muslo	Nódulo	V	NV	Si	No
8	Células pequeñas	M	84	Planta pie derecho	Nódulo	IV	NV	No	No
9	Células pequeñas	M	82	Mejilla izquierda	Mancha y nódulo	V	3.98	No	No
10	Células pequeñas	F	26	Pierna derecha	Nódulo	III	NV	Si	Si
11	Células pequeñas	F	50	Planta derecha	Nódulo	NV	NV	Si	No
12	Células pequeñas	M	48	1er dedo pie izquierdo	Mancha y nódulo	NV	NV	No	No
13	Rabdoide	H	63	Planta	Mancha y nódulo	IV	NV	Si	No
14	Rabdoide	F	64	Muslo izquierdo	Nódulo	V	NV	Si	No
15	De células balón	M	38	Región temporal	Mancha	IV	0.61	No	No
16	De células en anillo de sello	H	57	Pulgar izquierdo	Mancha	NV	NV	No	Si

Tabla 11. Características de los casos que correspondieron a variantes poco frecuentes de melanoma maligno cutáneo primario.

M: mujer, H: hombre. NV: No valorable. IMHQx: Inmunohistoquímica.

En trece de los 166 casos se realizó estudio de inmunohistoquímica y correspondió al 7.83% de dichos casos. A los trece se les realizó tinción para la proteína S-100, en once casos fue positiva. HMB-45 también se realizó en todos estos casos, resultando positiva en doce de ellos. Solo en ocho de los casos se realizó MART-1, siendo todos ellos positivos para este marcador.

De las variedades poco frecuentes de melanoma maligno cutáneo primario mencionadas en la tabla 11, solo tres requirieron estudio de inmunohistoquímica para establecer el diagnóstico y correspondieron a un melanoma maligno fusocelular, uno de células pequeñas y uno de células en anillo de sello.

## **CAPÍTULO 4**

# **DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

## DISCUSIÓN

En todas las publicaciones recientes, referentes a melanoma maligno cutáneo en cualquier población y zona geográfica, se ha observado un incremento importante en la incidencia; en algunos países como Estados Unidos y Australia, la incidencia se ha duplicado. México no es la excepción, en 1996 se reportaron cerca de 12,000 casos nuevos, en años recientes se ha considerado una incidencia de melanoma de un caso por cada 100,000 habitantes, aunque debemos considerar que existe un subregistro de casos.

En el presente estudio en el que se revisaron los casos de melanoma de 1993 al año 2007, se encontraron 166 casos de melanoma maligno cutáneo primario. Es interesante observar el comportamiento de esta neoplasia a través de este periodo, ya que en los años previos al año 2000, se encontraron menos de 10 casos por año, incrementándose esta cantidad hasta 21 casos en el año 2007.

En cuanto a la distribución por sexo y edad de los pacientes, en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología en 1998, se reporta una proporción hombre-mujer de 1:1.6, más recientemente, en el estudio realizado en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González", la proporción mencionada es mayor, de 1:2.1; la distribución por sexo en nuestro estudio es similar a este último, de 1:2.2. La edad promedio de presentación es similar en las revisiones mencionadas, de 54, 59 y 56.9 años respectivamente.

En el presente estudio, el sitio anatómico más comúnmente afectado fue extremidades inferiores (49.39%), seguido de cabeza y cuello (21.68%), extremidades superiores (18.07%) y tronco (10.84%). Estos datos son similares a lo reportado en otros estudios nacionales. En países con población de piel blanca se reporta una mayor incidencia en cabeza y cuello, seguida del tronco, lo cual difiere de lo encontrado en nuestra población.

En cuanto al tipo de melanoma maligno, Smoller refiere que los melanomas de extensión superficial representan el 75% de todos los melanomas, esto es, sin embargo, en población de los Estados Unidos. En México, Alfeiran y colaboradores, reportan una frecuencia de 49.2% de melanomas nodulares, seguido del melanoma de tipo acral lentiginoso en 24.2%. En el estudio de Karam y colaboradores, encontraron una mayor frecuencia de melanoma acral lentiginoso que representó el 43%, seguido del melanoma léntigo maligno con 23.6%. En nuestro estudio encontramos una mayor frecuencia de melanoma maligno de tipo nodular (42.77%), seguido de melanoma maligno acral lentiginoso (39.15%).

Uno de los hallazgos importantes de comentar, es el hecho de la importancia que tiene el tomar una muestra de tejido de forma adecuada para así poder realizar las mediciones correspondientes al grosor (Breslow) y del nivel de invasión (Clark), ya que estos parámetros son fundamentales para la estadificación, tratamiento y pronóstico de melanoma. Aunque sabemos que en lesiones nodulares o pediculadas muy grandes o aquellas en que hay necrosis y ulceración esto no es posible. En nuestro caso, solo fue posible realizar estas mediciones en el 77.7% y 51.8% respectivamente.

Existen estudio como los de Casanova y Martí, en la que se analizan características o hallazgos no determinantes directamente en la estadificación y pronóstico de melanoma como el tipo y disposición del infiltrado inflamatorio, los patrones de crecimiento tumoral, la invasión vascular y el índice de mitosis, aún cuando estas características no hayan demostrado por sí mismas modificar el pronóstico. En el presente estudio también realizamos la determinación de estas características histopatológicas en las lesiones de melanoma maligno cutáneo primario, estos datos nos permitirán comprender de mejor manera el comportamiento de esta neoplasia. No existen estudios en nuestro país en los que el análisis de melanoma se enfoque también a estos hallazgos histopatológicos.

Algunos autores como Riongioletti y Smoller, han considerado que variantes inusuales de melanoma maligno, aún cuando no modifiquen la estadificación, si deben tomarse en consideración, ya que en muchos casos el comportamiento biológico de dichas neoplasias puede tener cierta correlación pronóstica, sobre todo cuando se analizan los casos con mayor índice de recurrencia local, de riesgo de desarrollar metástasis cutáneas o incluso a nivel ganglionar. Además de esto, es importante mencionar que en este tipo de melanomas poco convencionales, debe tenerse un alto índice de sospecha, ya que de otra forma y si los datos clínicos no son sugestivos de esta neoplasia, es posible pasar por alto esta posibilidad diagnóstica, ya que muchos otros tumores pueden crear confusión por las características celulares similares. Esto permitirá que si es necesario se realicen además estudios como inmunohistoquímica o incluso microscopía electrónica a fin de establecer el diagnóstico preciso.

En los casos estudiados de melanoma, encontramos que 84 de ellos, es decir el 50.6%, mostraban más de un tipo celular, siendo lo más común encontrar células epiteloides y cierto componente de células fusiformes principalmente. Para considerar que se trata de una variante distinta y no solo de un componente celular, es necesario encontrar más del 50% de población de

células de melanoma del tipo inusual. En nuestro caso encontramos como variantes de melanoma, siete casos de tipo fusocelular, cinco casos de melanoma de células pequeñas, dos casos de melanoma de células rabdoideas, un caso de melanoma de células tipo balón y un caso de melanoma de células en anillo de sello, correspondiendo estas variantes poco usuales al 9.63% del total de los melanomas encontrados.

Encontramos además en cuanto al patrón arquitectónico, tres casos de melanoma polipoide, sin embargo solo uno presentó ulceración. La importancia de este tipo de melanoma es que se relaciona a pobre pronóstico precisamente porque se relaciona a mayor frecuencia de ulceración, característica que influye directamente en la estadificación y pronóstico de melanoma.

Otros datos que consideramos en la revisión, fueron la invasión tumoral a estructuras anexiales y a los vasos sanguíneos, así como la presencia y disposición del infiltrado inflamatorio, la necrosis del epitelio, ulceración y proporción de figuras mitóticas. Estos hallazgos por sí mismos, excepto la ulceración, no son factores que modifiquen según se sabe hasta el momento, la estadificación y pronóstico de los casos de melanoma.

La descripción de los hallazgos encontrados en melanoma maligno cutáneo primario es el primer paso de estudio y consideramos que es la base para estudios posteriores de correlación clínico-patológica y de seguimiento para establecer un probable valor pronóstico de los hallazgos encontrados.

## CONCLUSIONES

El melanoma maligno cutáneo primario, es más frecuente en personas adultas con una media de edad de 56.9 años y en mujeres se presenta dos veces más que en hombres (2.2:1). Los sitios que se ven más comúnmente afectados son las extremidades inferiores que representa casi la mitad de los casos (49.39%) y de ellas el mayor involucro es a nivel de los pies.

El tipo de melanoma que encontramos con mayor frecuencia es el melanoma maligno de tipo nodular (42.77%), seguido por el melanoma maligno acral lentiginoso (39.15%).

El tiempo de evolución de las lesiones es de 1 a 5 años en 52.8% de los casos, incluso en 27 casos se refirió una evolución mayor. Los pacientes acuden en forma tardía a la consulta médica y esto propicia un peor pronóstico, ya que normalmente las lesiones tienen ya una extensión local o incluso regional. Debemos tratar de dar una mayor educación médica a nuestros pacientes, desde el médico de primer contacto, quien debe también ser capaz de considerar la posibilidad del diagnóstico de melanoma maligno y referir de manera eficaz y rápida a los pacientes.

A nivel del médico dermatólogo, encontramos en nuestro estudio un índice de correlación diagnóstica del 81.32% lo cual es bueno, sin embargo, falta considerar al melanoma maligno amelanico sobre todo, dentro de las consideraciones diagnósticas de algunas lesiones tumorales de rápido crecimiento, así mismo, deberá tal vez hacer uso de otros métodos de apoyo diagnóstico clínico en el caso de queratosis seborreicas sin datos clínicos francos de ésta lesión a fin de evitar realizar incluso electrofulguración de la base de las lesiones que correspondan a melanoma.

La biopsia que se tome de una lesión sospechosa de melanoma maligno deberá ser lo más adecuada posible, con una profundidad que nos permita realizar las mediciones del nivel de Clark y el grosor del tumor (Breslow) ya que estos parámetros son importantes para la clasificación, el establecimiento del tratamiento más adecuado y el pronóstico del paciente.

En algunos casos incluso se deberá hacer uso de estudios de inmunohistoquímica para poder establecer con certeza el diagnóstico histopatológico de la lesión. Proponemos incluso que los nevos congénicos sean mapeados en sitios sospechosos y podamos realizar Ki67 que es un marcador de actividad tumoral.

La identificación de los tipos celulares que conforman el melanoma maligno es importante, ya que muchas veces estas lesiones se convierten en un reto diagnóstico. El tener conocimiento de los distintos tipos celulares y un alto índice de sospecha permitirá una mejor y más rápida evaluación del caso. Recordemos que si bien los diversos tipos celulares en melanomas poco convencionales no modifican el estadio y valor pronóstico, si varían en algunos puntos del comportamiento biológico como el grado de recurrencia, la posibilidad de dar metástasis regionales o a distancia, etcétera.

Otro punto que queremos recalcar es la comunicación entre los diversos servicios que atienden al paciente. El estudio y tratamiento de cada paciente debe ser de carácter multidisciplinario ya que en ello deben intervenir dermatólogos, dermatopatólogos, cirujanos, oncólogos, radio-oncólogos, quimioterapeutas, etcétera; todo esto, redundará en beneficio para el paciente.

## **CAPÍTULO 5**

### **IMÁGENES**



Fig 1. Melanoma léntigo maligno en mejilla derecha.



Fig. 2. Melanoma maligno de tipo nodular, localizado en planta del pie derecho.



Fig. 3. Melanoma maligno de tipo acral lentiginoso, se localiza en este caso en talón izquierdo.



Fig 4. Observe la extensión del pigmento hacia el pliegue ungueal proximal (signo de Hutchinson).

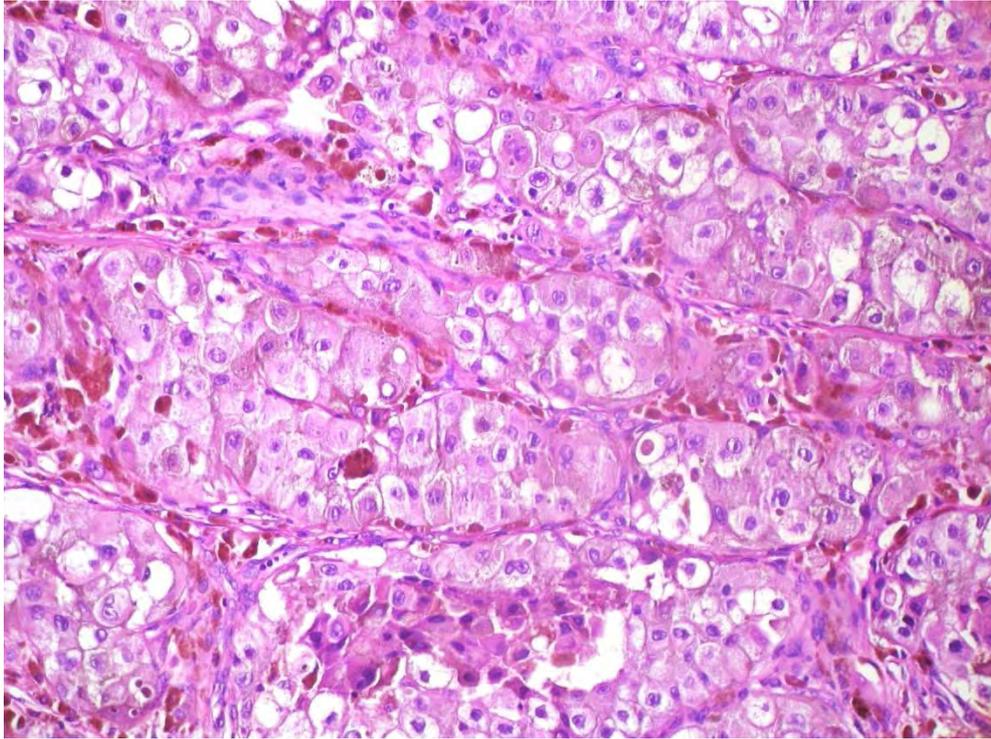


Fig 5. Células epitelioides con citoplasma abundante, núcleos vesiculares y nucléolos evidentes.

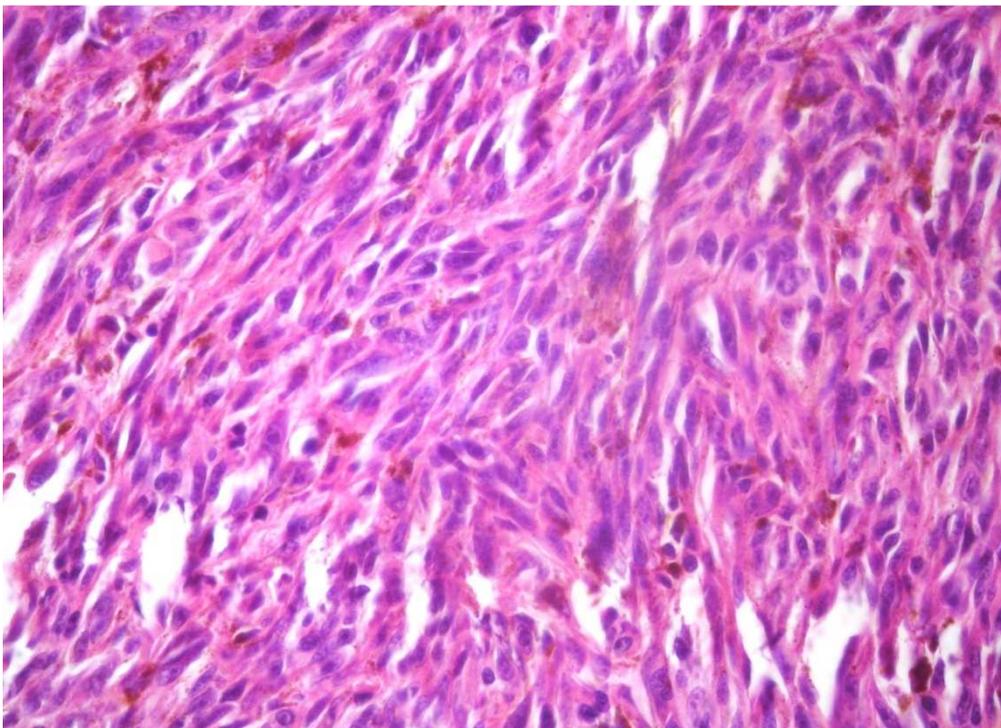


Fig. 6. Células de tipo fusiforme, de núcleos alargados; en áreas dispuestos en fascículos.

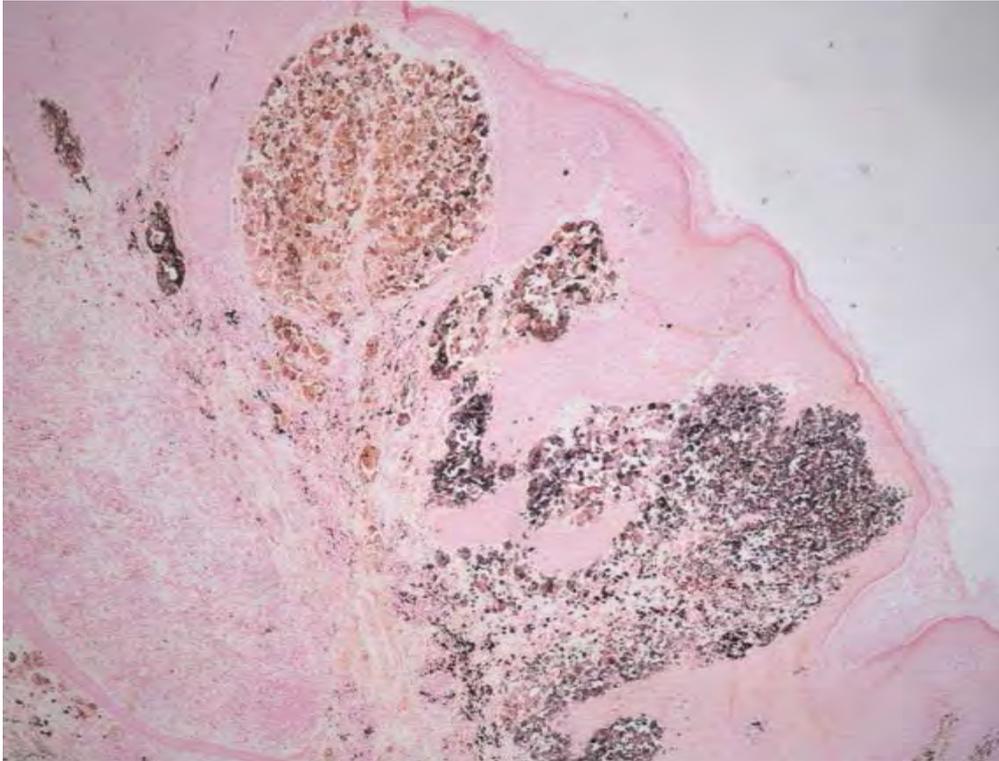


Fig. 7. Tinción de Fontana Masson, evidencia más claramente el pigmento melánico (Melanoma de células rabdoideas).

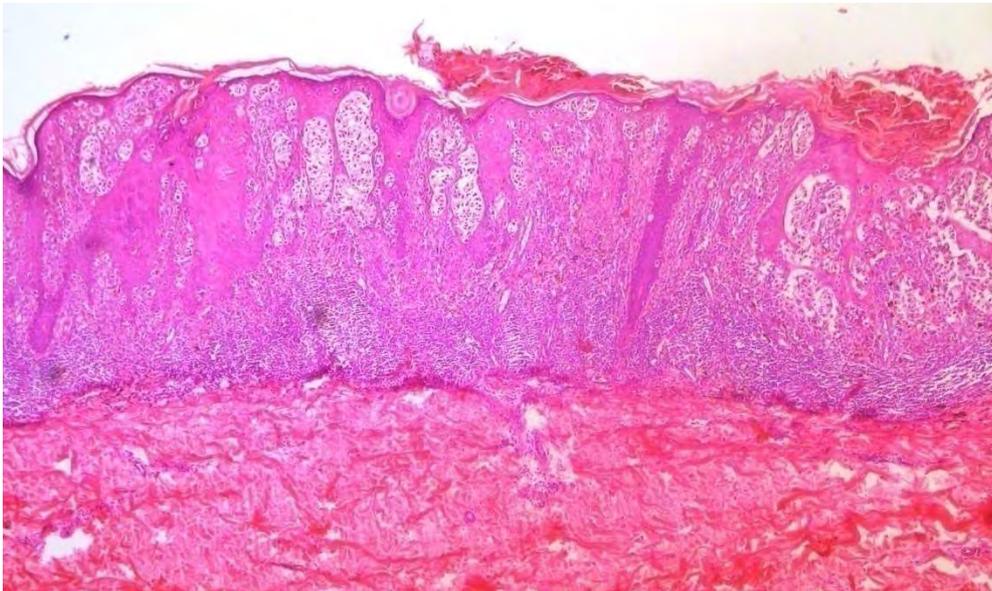


Fig. 8. Infiltrado inflamatorio tipo linfocitario dispuesto en banda que limita la proliferación.

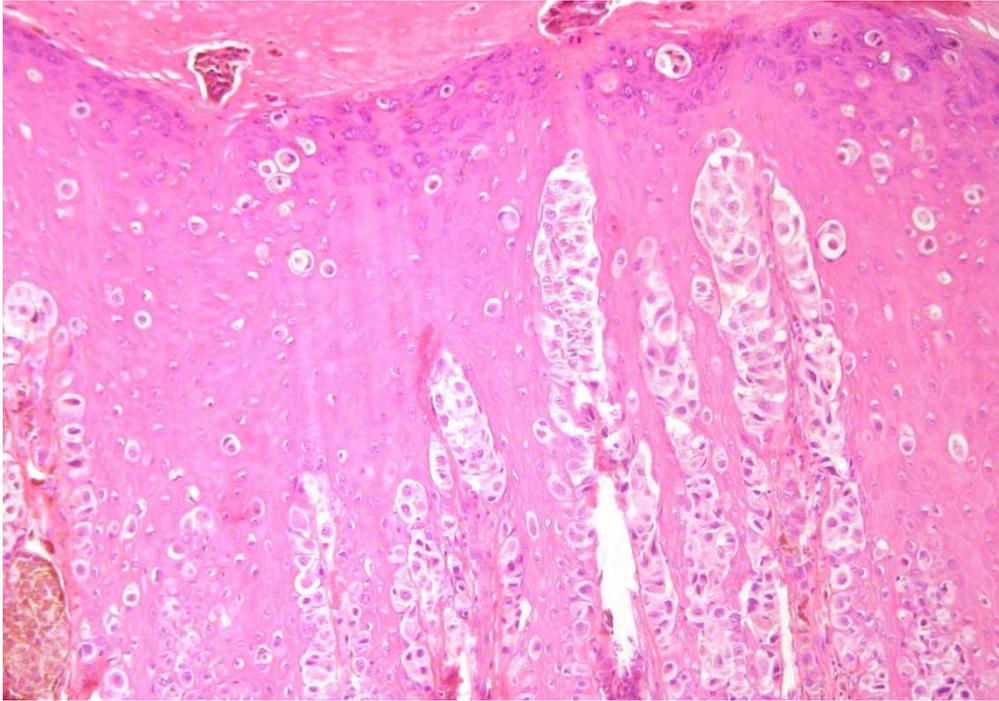


Fig. 9. Disposición de las células de melanoma que ascienden en la capas de la epidermis (distribución pagetoide).

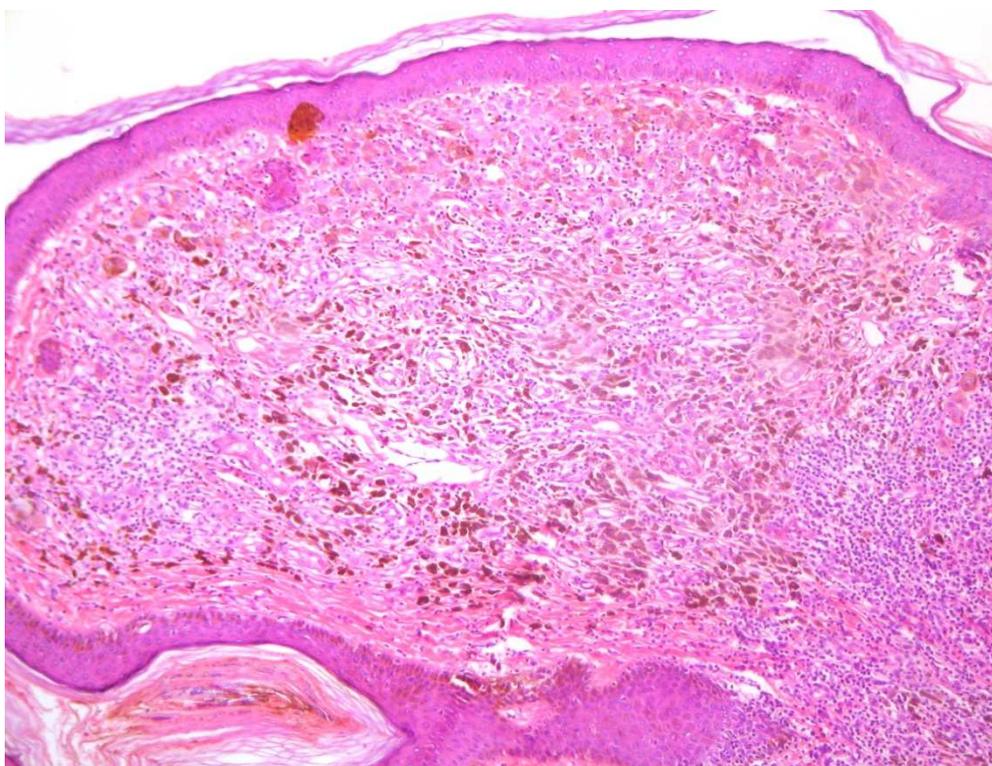


Fig. 10. Melanoma polipoide, el componente de la unión es prácticamente nulo.

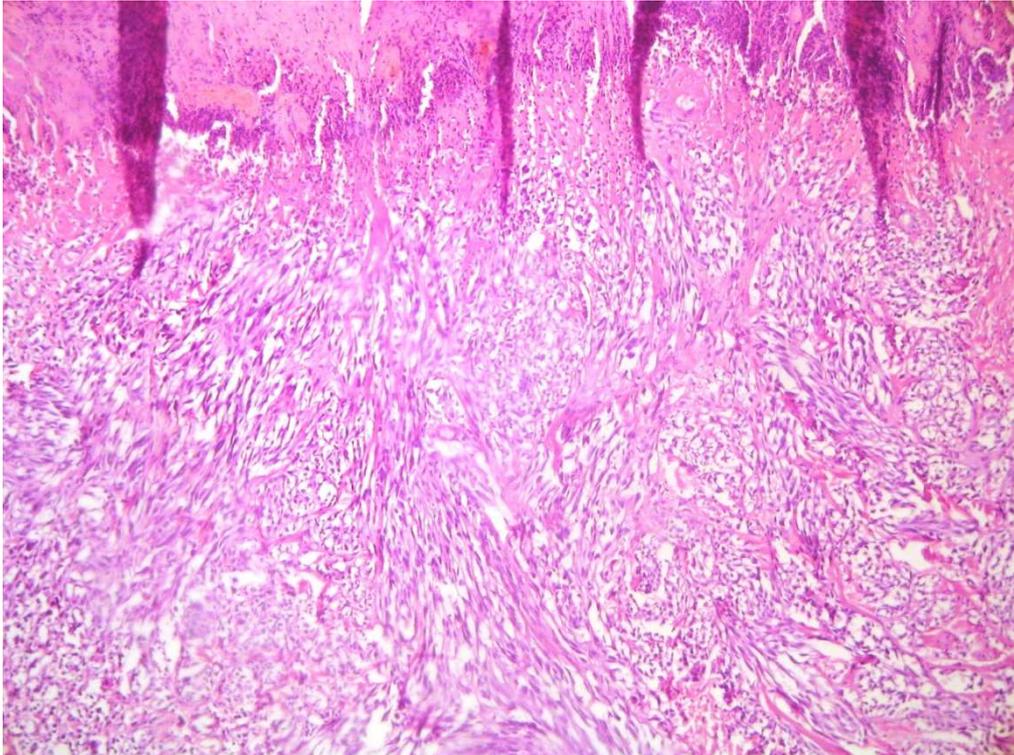


Fig. 11. Melanoma de tipo fusocelular que muestra además, necrosis del epitelio.

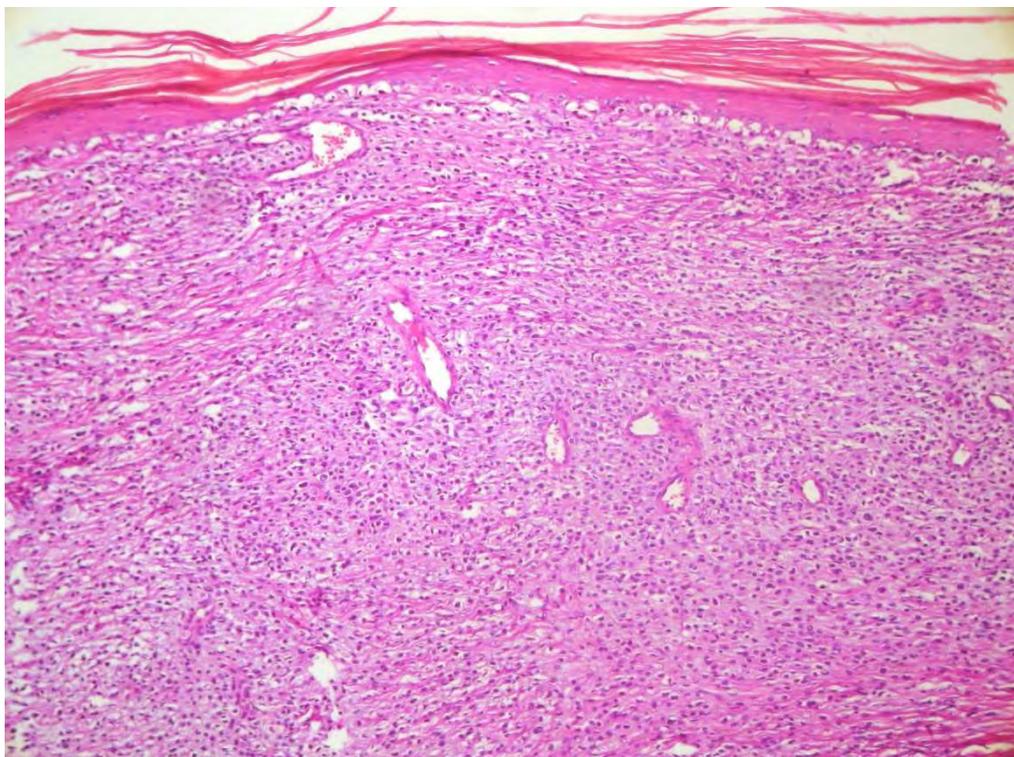


Fig. 12. Melanoma de células pequeñas con evidencia de angioinvasión.

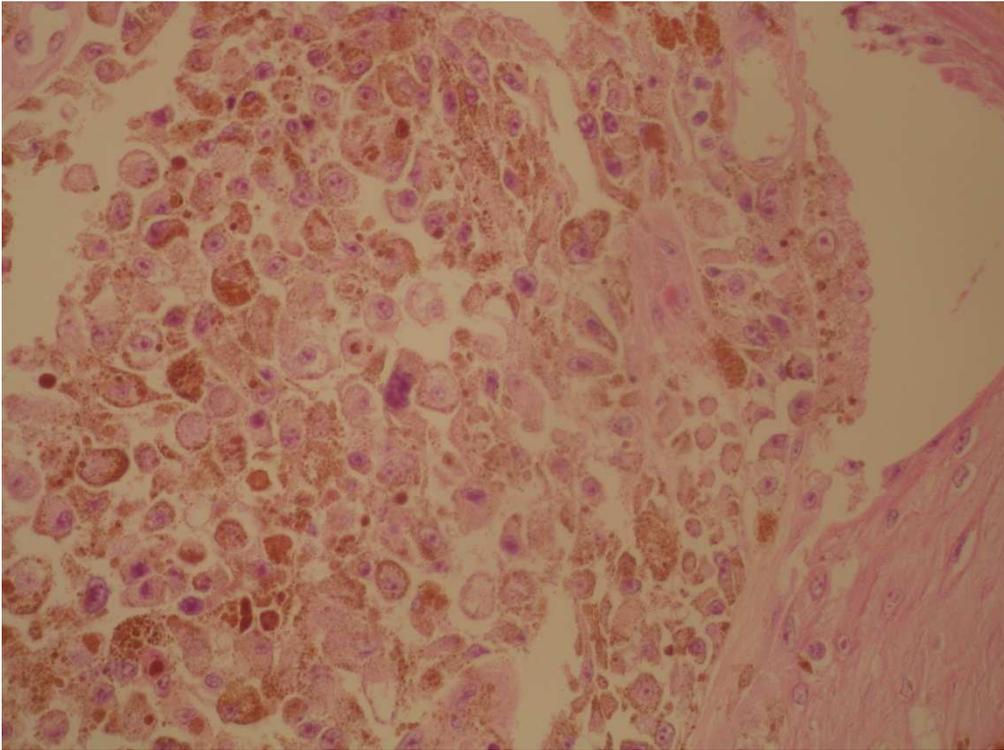


Fig. 13. Melanoma de células rabdoideas.

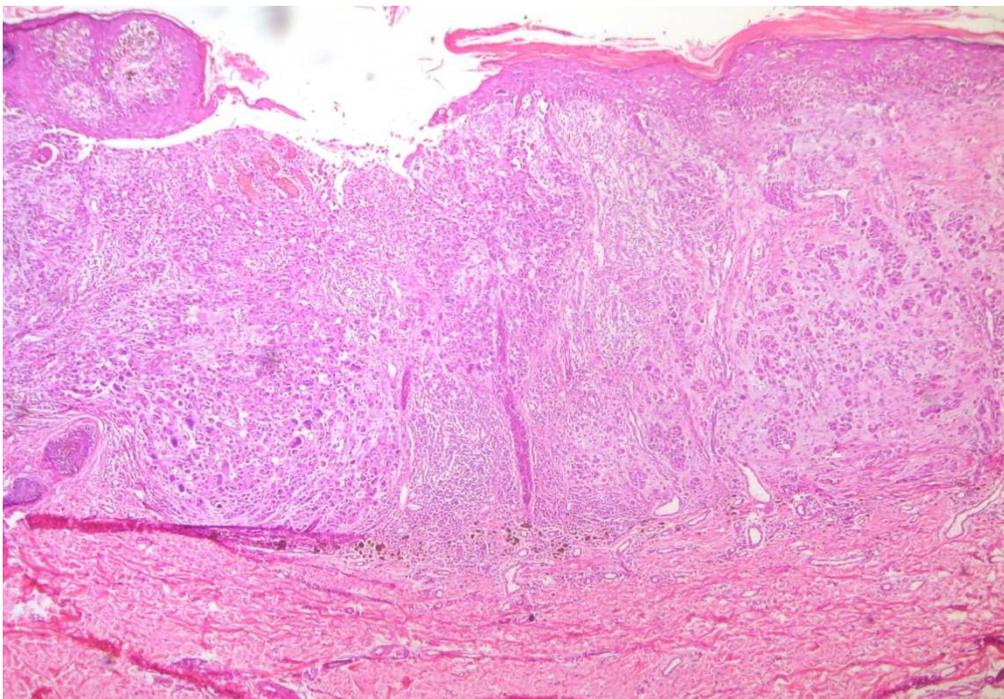


Fig. 14. Melanoma maligno con crecimiento vertical evidente y área de ulceración central.

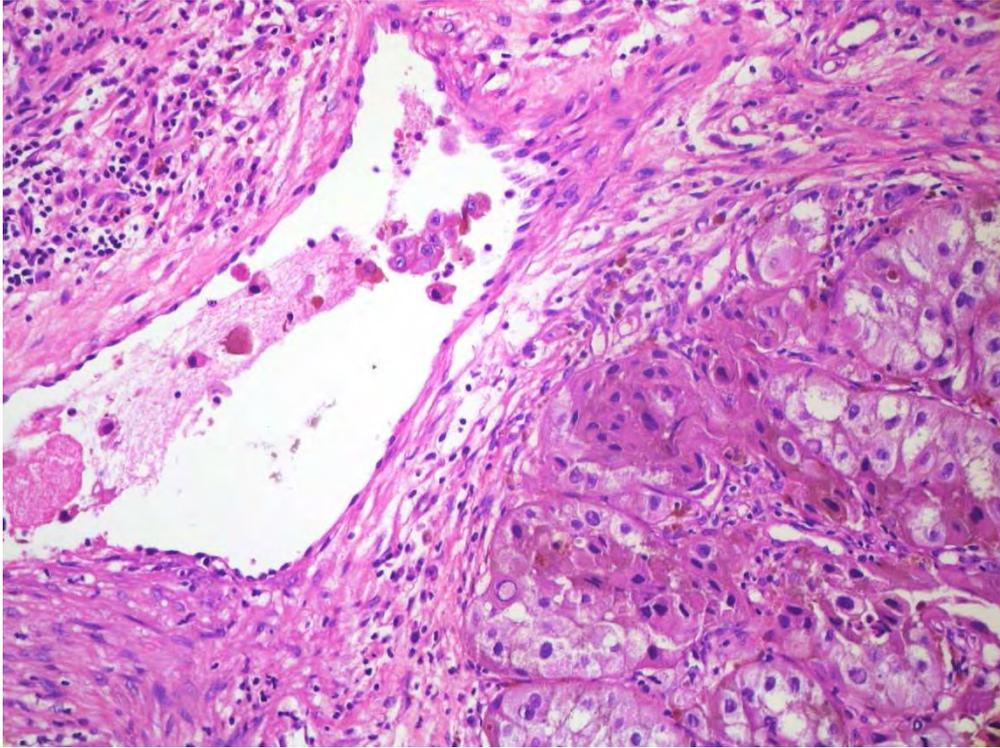


Fig. 15. Grupo de células tumorales en el interior de la luz vascular (angioinvasión).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Ahmedin J, et all. Cancer statistics, 2002. *Cancer J Clin* 2002;52:23-27.
2. Alfeirán A, Escobar G, De la Barreda F, et all. Epidemiología del melanoma en México. *Rev Inst Nal Cancerol (Mex)* 1998;44(4):168-174.
3. Cabrera R, Silva S, Díaz de Medina J, et all. Estudio clínico de 113 casos de melanoma maligno. *Rev Med Chil* 1994;122(8):900-906.
4. Káram-Orantes M, Toussaint-Caire S, et all. Características clínicas e histopatológicas de melanoma maligno vistos en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González". *Gac Med Mex* 2008;144(3):219-223.
5. Carlson JA, Ross JS, Slominski A, et all. Molecular diagnosis in melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:743-775.
6. Smoller B. Histologic criteria for diagnosing primary cutaneous malignant melanoma. *Modern Pathology* 2006;19:34-40.
7. McCalmont TH. Melanoma and melanoma in situ: Build a better diagnosis through architecture. *Semin Cut Med Surg* 1997;16(2):97-107.
8. Urso C, Saieva C, Borgognoni L, et all. Sensitivity and specificity of histological criteria in the diagnosis of conventional cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2008;18(4):253-258.
9. Riongoletti F, Smoller BR. Unusual histological variants of cutaneous malignant melanoma with some clinical and possible prognostic correlations. *J Cutan Pathol* 2005;32:583-603.
10. Boyd AS, Wu H, Shyr Y. Monster cells in malignant melanoma. *Am J Dermatopathol* 2005;27(3):208-210.
11. Ohsie SJ, Sarantopoulos PG, Cochran AJ, Binder SW. Immunohistochemical characteristics of melanoma. *J Cutan Pathol* 2008;35:433-444.
12. Sztramska A, Dymerska D, Chwirot B. Skin layer-specific Melan-A expression durin progression of human cutaneous melanoma: implications for diagnostic applications of the marker. *Melanoma Res* 2008;18(4):259-267.

13. Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer* 2000;88:1484-1491.
14. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final versión of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3635-3648.
15. Casanova-Seuma JM, Martí-Laborda RM, Baradad-Brusau M. Estadificación y pronóstico del melanoma. *Piel* 2005;20(3):133-140.
16. Viros A, Fridlyand J, Bauer J, et al. Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features. *PLoS Medicine* 2008;5(6):941-952.
17. Lasithiotakis KG, Leiter U, Eigentler T, et al. Improvement of overall survival of patients with cutaneous melanoma in Germany, 1976-2001: which factors contributed? *Cancer* 2007;109:1174-1182.
18. Garbe C, Büttner P, Bertz J, et al. Primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1995;75:2492-2498.