



---

---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

SECRETARIA DE SALUD

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGIA ONCOLOGICA

**PATRONES DE RECURRENCIA EN PACIENTES CON  
MELANOMA ACRAL LENTIGINOSO SOMETIDOS A  
GANGLIO CENTINELA**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLOGICA

**P R E S E N T A**

**DR. GABRIEL OMAR RAMOS OROZCO**

ASESOR: DR. ALEJANDRO EDUARDO PADILLA ROSCIANO



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.

AUTOR

---

DR. GABRIEL OMAR RAMOS OROZCO.  
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE CIRUGIA ONCOLOGICA  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA.

TUTOR.

---

DR. ALEJANDRO EDUARDO PADILLA ROSCIANO  
MEDICO ADSCRITO  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA.

---

DRA. SYLVIA VERONICA VILLAVICENCIO VALENCIA  
SUBDIRECTORA DE EDUCACIÓN MÉDICA.  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia. Apoyo constante en mi vida y crecimiento profesional.

## INDICE

1. INTRODUCCION	1
2. JUSTIFICACION	3
3. MARCO TEORICO	4
4. MATERIAL Y METODOS	16
a) Objetivo	16
b) Variables	17
c) Criterios de inclusión	17
d) Criterios de exclusión	18
5. RESULTADOS	19
6. DISCUSIÓN	21
7. CONCLUSIONES	25
8. BIBLIOGRAFIA	26

## INTRODUCCIÓN.

Los melanocitos son células pigmentadas especializadas que se encuentran predominantemente en la piel y los ojos, estas células producen melanina, el pigmento responsable del color de la piel y el pelo. Los melanocitos cutáneos se originan en la cresta neural y migran a la piel durante el desarrollo embrionario. En la piel, los melanocitos residen en la membrana basal de la epidermis y en el pelo en los folículos, siendo regulada su homeostasia por los queratinocitos epidérmicos. En respuesta a la radiación ultravioleta (UV), los queratinocitos secretan factores que regulan la supervivencia, diferenciación, proliferación y motilidad de los melanocitos estimulándolos para producir melanina. Es así, como los melanocitos juegan un papel importante en la protección de la piel del daño de la radiación UV y en la prevención del cáncer de piel. El Melanoma cutáneo es entonces una neoplasia derivada de los melanocitos, la célula responsable de la pigmentación en los humanos. (1)

A nivel mundial la incidencia de melanoma ha aumentado rápidamente con un incremento anual de 3-7%. (2) convirtiéndose así en un problema mayor de salud pública en muchos países, desde mediados de 1960.

En Europa la incidencia de melanoma se ha incrementado 3-8% por año, con predominio en hombres mayores, siendo la mortalidad en la década de los noventas de 60% del total de personas diagnosticadas como melanoma comparada con solo el 11% de mortalidad que se presenta en la actualidad, esta mejoría se atribuye principalmente a la detección temprana. (3)

Se espera que para el 2009 en EUA se presenten 62,480 nuevos casos de melanoma, de los cuales 8,420 casos, podrían morir de la enfermedad, además se asegura que existe una subestimación de nuevos casos debido a que no se reportan la totalidad de ellos. El riesgo durante la vida de presentar melanoma se estima en EUA de 1/41 para hombres y de 1/61 en mujeres. (4) Teniendo un incremento impresionante año con año.

En México, el Registro Nacional Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) 2003, muestra que el total de registros con diagnóstico de melanoma maligno fue de 1293 casos y que la relación hombre: mujer es de 1:1, por otro lado se observa que la enfermedad aumenta conforme la edad. Siendo los estados más afectados el DF y Jalisco. (5)

En el registro hospitalario de cáncer 2000 – 2004 del Instituto Nacional de Cancerología se han reportado 384 casos, 161 casos (41.9%) en hombres y 223 casos (58.1%) en mujeres, que corresponde al 2% del total de las neoplasias malignas registradas, ocupando el 13vo. Lugar en hombres y el 10mo. Lugar en mujeres. (6)

## JUSTIFICACIÓN.

El cáncer de piel ocupa el primer lugar en frecuencia en México, según informes del registro histopatológico de las neoplasias 2003 (5). De los diferentes tipos histológicos existentes, el melanoma merece atención especial por su alta mortalidad, la afectación de grupos en edad productiva y la poca información disponible, hechos que lo convierten en una neoplasia de difícil estudio y manejo. En nuestro país se carece de estadísticas confiables al respecto, pero si se toma en cuenta su aumento en frecuencia, la situación es preocupante: su prevención, diagnóstico y manejo deben satisfacer las necesidades de atención en una población.

En México llegar al diagnóstico de melanoma implica un desafío para el médico, dada la amplia heterogeneidad étnica de nuestra población, la cual presenta una gama de variantes entre los diferentes factores de riesgo involucrados en la etiopatogenia del melanoma (7). Además que la presentación de las variedades clinicopatológicas de melanoma no se parece a la de los países de mayor incidencia como Australia y EUA donde el principal subtipo es el de extensión superficial, seguido del nodular. La forma de presentación acral se ha descrito hasta en un 24% en estudios previos, siendo el más frecuente el tipo nodular (49.2%) según reportes del instituto nacional de cancerología. (8)

Los patrones de recurrencia se describen en melanoma en general y no ha sido estudiada en la variedad de melanoma acral lentiginoso. En el presente estudio describiremos los patrones de recurrencia de los pacientes con melanoma acral lentiginoso y determinación de ganglio centinela.

# MARCO TEORICO

## INTRODUCCION.

La piel constituye el órgano más extenso de la anatomía al ocupar el 10% de la superficie corporal, siendo sus afecciones frecuentes y variadas, entre ellas el cáncer, que dentro de las enfermedades neoplásicas es la más frecuente, siendo esta enfermedad prevenible si se cambia el estilo de vida y realizando detección temprana de las lesiones precursoras.

El cáncer de piel es una enfermedad producida por el desarrollo de células cancerosas en las capas exteriores de la piel y existen dos tipos: Cáncer de piel No Melanoma y Melanoma.

El cáncer de piel No Melanoma es el más frecuente y se llama así porque se forma a partir de otras células de la piel que no son melanocitos y abarca todos los tipos de cáncer de piel, excepto al melanoma maligno que es el que se desarrolla a partir de los melanocitos, que es menos frecuente y más agresivo.

## GENERALIDADES.

El Melanoma es una neoplasia poco frecuente, pero su incidencia ha aumentado más de 150% de 1971 a la fecha y se estima que uno de cada 90 individuos blancos desarrollara la enfermedad. Ocurre principalmente en personas de raza blanca, se presenta a partir de los 10 años y su incidencia aumenta con la edad, la frecuencia es mayor en varones afectando principalmente a personas jóvenes con una alta letalidad.

En los últimos años, Europa ha sufrido un incremento espectacular de la incidencia de melanoma maligno, el cual se ha multiplicado 3.3 en varones y por 2-5 en mujeres, además representa el 0.7% de las defunciones y una tasa de mortalidad de 1.6 por 100,000 habitantes, en el Reino Unido ocurren aproximadamente 1000 muertes anuales y más de 7,300 en EUA, en el Registro Nacional Histopatológico de Neoplasias Malignas de México (RHNM) 2003, el total de registros con diagnóstico de melanoma maligno fue de 1293 casos.

Es más frecuente en personas de tez blanca, ojos claros, pelo rubio o rojo, tendencia a la formación de pecas y en personas que han sufrido quemaduras de la piel por el sol. Puede ser de crecimiento rápido y originar metástasis tempranas y si no se trata oportunamente produce la muerte. La causa es multifactorial pero la radiación ultravioleta es el factor principal. La incidencia ha crecido a nivel mundial, en EUA en un 75% a partir de 1973, en México solo se encuentra información publicada en series de casos, y la mayor parte de los casos se deben a la mayor exposición solar en las playas y clubes deportivos, la moda en el vestir y la destrucción de la capa de ozono, entre otras cosas, lo que en conjunto da lugar a quemaduras extensas, en lapsos cortos más que una exposición acumulativa. También participa la herencia, habiéndose identificado un locus de susceptibilidad en el cromosoma 9, el cual tiene relación con los cambios tempranos en la transformación maligna. Los melanomas pueden aparecer en piel sana o sobre nevos pigmentados o displásicos.

## VARIANTES CLINICAS DE MELANOMA.

### ❖ MELANOMA ACRAL LENTIGINOSO.

En México es la forma más frecuente, así como en la raza negra. Se presenta más frecuentemente en manos, pies, falanges distales, también en áreas subungueales o periungueales o maculas irregulares de crecimiento radiado y después de años transformarse a lesiones realzadas.

### ❖ MELANOMA LENTIGO MALIGNO.

Se presenta más frecuentemente en personas mayores de 60 años en zonas de exposición solar como mejillas, cuello y dorso de las manos, se trata de la variedad menos agresiva y se caracteriza por una lesión plana, color café oscuro, con elevaciones queratósicas que crece paulativamente hasta alcanzar un tamaño hasta de 7cm en 15 a 20 años.

### ❖ MELANOMA DE EXTENSIÓN SUPERFICIAL.

Es el más frecuente en el mundo y se presente en 40 a 50% de los casos de melanoma maligno. En Hombres predomina en tórax posterior, mientras que en mujeres en las piernas. Aparece en la 4ta. Y 5ta. Década de la vida. Las lesiones alcanzan un tamaño aproximado de 2.5cm de diámetro de bordes irregulares, superficie plana y color café rojizo o negro y puede permanecer esta característica por años para después formar una lesión nodular.

#### ❖ MELANOMA MALIGNO NODULAR.

Es la forma más agresiva de los melanomas malignos. Es un nódulo de color negro, azul oscuro o café, de superficie lisa, ulcerado o no, tiene un crecimiento rápido y agresivo y produce metástasis tempranas, ocurre más frecuentemente en la 5ta. A 6ta. Década de la vida y es asintomático.

#### ❖ MELANOMA AMELANICO.

Su incidencia es baja, se trata de una tumoración sangrante de color rosado que no hace pensar que se trata de un melanoma, se comporta agresivamente y da metástasis tempranas que no dan oportunidad de un tratamiento oportuno.

### **MELANOMA ACRAL LENTIGINOSO. (MAL)**

El MAL es un subtipo de melanoma bien reconocido actualmente, fue nombrado como una entidad diferente hace apenas 3 décadas, en 1976 Reed describió MAL como “una entidad clinicopatológica diferente... que se origina en superficies palmares y plantares”. El termino es descriptivo “Acral” implica su localización anatómica en las extremidades (palmas, plantas, ungueales), y “Lentiginoso” su patrón histológico distintivo de fase de crecimiento radial.

El aspecto más interesante de la epidemiología del MAL es que se presenta en todos los grupos étnicos, incluyendo los que típicamente no tiene factores de riesgo para el cáncer de piel. Múltiples estudios que investigan diferentes grupos étnicos han encontrado una amplia variación en la proporción de MAL con respecto a los otros tipos de melanoma. Esta proporción varía en los diferentes grupos étnicos constituyendo 39-60% en caucásicos, 51-82% Asiáticos, 71-72% africanos y cercano a 100% en hispanos. (9)

## ETIOLOGIA.

No se han hecho progresos significativos en la determinación de la etiología de MAL, los factores de riesgo de otros subtipos de melanoma cutáneo incluyendo la exposición al sol, la complejión rubia y la baja incidencia de melanoma en razas de pigmento oscuro nos da la idea de que la piel pigmentada nos da un efecto protector, sin embargo el MAL ocurre en todas las razas independientemente de la pigmentación de la piel, y esta sensación de la tendencia a presentarse en ciertas razas puede diferir. Una teoría común es que el trauma juega un rol significativo, principalmente dado por la localización anatómica involucrada. (10) Briggs investigo este punto realizando una extensa revisión de la literatura disponible en donde se mencionaba el trauma como un agente etiológico para el desarrollo del melanoma maligno. El concluyo que más que causar la lesión, el trauma lleva a una pigmentación anormal que no desarrolla en si la lesión. Con la insuficiente evidencia que existe para mantener esta teoría, un estudio de caso-control no dio una asociación positiva de que el MAL se desarrolle posterior a una lesión en las manos o en los pies. (11)

Otros han sugerido que el MAL puede originarse de un nevo preexistente. Melanoma en sitios no acrales ocurre dentro de un nevo remanente con un rango de aproximadamente 30%, sugiriendo que una razonable proporción de melanomas se desarrollan en asociación con nevos precursores. Acorde a la literatura, se había pensado que el MAL fuera infrecuentemente asociado con un remanente de nevos preexistentes. Existiendo así, múltiples hipótesis del origen del MAL. Otras han incluido varios agentes virales, carcinógenos químicos o

factores genéticos. Y se han ideado estudios para validar estas ideas en ocasiones obteniendo ligera evidencia a favor de estas. La más aplicable a nuestra población fue el estudio de Green en el que encontró una fuerte asociación entre la exposición a agroquímicos y el MAL sin embargo no se han realizado más estudios que comprueben esta teoría o la refuten. (11)

### DIAGNOSTICO.

Dentro de los factores más importante para el adecuado tratamiento y buen pronóstico de los pacientes con melanoma, es su pronto diagnóstico en etapas tempranas (Etapa clínica I y II), cuando la enfermedad es potencialmente curable. Dentro del diagnóstico la neumotecnia de ABCDE que involucra Asimetría, irregularidad de Bordes, variación de Color, Diámetro mayor de 6mm y Elevación de las lesiones son de importancia para la valoración de lesiones clínicamente sospechosas y las alteraciones significativas en cualquier nevo preexistente y lesiones de la piel. (12,13).

Existe sin embargo hasta un 5% de lesiones de todos los melanomas que no son pigmentados (12), siendo más importante en los grupos minoritarios donde la presentación acral lentiginoso es más común hasta en un 28%. (14).

Se debe iniciar la evaluación diagnóstica como en todos los casos con la historia clínica, la exploración física y posteriormente de acuerdo a la valoración inicial estudios de laboratorio y de imagen, recomendándose para etapas tempranas tele de tórax y biométrica hemática completa, Deshidrogenasa láctica y pruebas de función hepática, evaluando los síntomas con que se presente el paciente para valorar síntomas de probables metástasis y de esta manera solicitar los estudios pertinentes.

A simple vista se puede inferir el Diagnóstico con una certeza del 65%, la dermatoscopia agrega una certeza diagnóstica de 80-85% y por histopatología de 98-100%, por lo que la biopsia es el gold estándar para realizar el diagnóstico adecuado. (15)

Se realiza biopsia a toda lesión sospechosa adecuándola a cada paciente en particular y la lesión con que se presente, variando entre biopsia incisional vs escisional dependiendo del tamaño de la lesión y del sitio donde se presente, para así obtener comprobación histopatológica de la lesión. (16)

#### TRATAMIENTO.

Para el control local, se requiere la resección tridimensional del tumor o cicatriz con margen variable en función de la profundidad de invasión. La resección podría extenderse a la fascia profunda, sin incluirla, a menos que tenga invasión directa.

El tratamiento de la lesión primaria varía según el centro oncológico, para la OMS la escisión amplia con un margen de 0.5cm es adecuado para los melanomas in situ, cuando la lesión tiene un Breslow menor de 1 y 1-2mm el margen es de 1cm y en los mayores de 2mm con un margen de 2cm. El mismo manejo se utiliza en el Instituto Nacional de Cancerología. Esto varía con respecto a la unidad de melanoma de Sídney donde el margen de 1cm se utiliza para lesiones menores de 1mm hasta de 4mm y un margen de 2cm, para todas las lesiones mayores de 4mm.(17,18)

El cierre de la herida se realiza mediante cierre primario, injertos, colgajos locales, colgajos pediculados y, en casos seleccionados colgajos microvasculares. En las lesiones profundas en los dedos y lecho ungueal características de MAL, la resección con márgenes adecuados a menudo exige la amputación. Cuando la lesión se localiza entre dos dedos es necesario amputar ambos. Los defectos secundarios en las lesiones plantares son difíciles de reconstruir, sobre todo en las áreas de apoyo como el talón y la superficie plantar anterior. Si es posible se debe conservar la fascia plantar, ya que sirve de basa para los injertos, colgajos de rotación o colgajos libres microvascularizados.

En la mayoría de los pacientes con melanoma de grosor intermedio (1-4) la resección amplia es curativa; pero las metástasis regionales se desarrollan en un 15-20% durante su seguimiento, siendo esto el factor pronóstico más importante en el melanoma en etapa temprana. La disección ganglionar electiva se había propuesto como el método para el mejor estadiaje, sin embargo se realizaron 4 estudios controlados y aleatorizados que evaluaron el rol de la linfadenectomia electiva en relación a la SV (19, 20, 21,22) comparando mas en más de 1500 pacientes entre estos 4 estudios en los que se comparaba pacientes que se sometían a Linfadenectomia electiva vs. Los que se dejaron en observación, y en ninguno de ellos se demostró beneficio en la sobrevida, por lo que la linfadenectomia electiva no está indicada en pacientes con melanoma. (23)

## GANGLIO CENTINELA. (GC)

Siguiendo la hipótesis de que las metástasis siguen una progresión ordenada a través de canales linfáticos aferentes a ganglios centinelas antes de diseminarse a otras regiones, Ramón Cabañas en 1977 sentó las bases para el manejo actual del ganglio centinela (24). Desde que Morton en 1990 definió el concepto del ganglio centinela y en 1992 se inició el manejo ganglionar de los pacientes con melanoma y ganglios clínicamente negativos implicando la realización de mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela ya que proporciona un adecuado estadiaje y es un procedimiento menos invasivo y mórbido que la disección electiva. Definiendo el ganglio centinela como “primer ganglio o grupo de ganglios que reciben el drenaje aferente de un tumor primario”, operativamente se define como “Aquel o aquellos ganglios azules o calientes con radiactividad mayor del 10% del ganglio más caliente o ambas situaciones”. (17)

Las indicaciones para realizar ganglio centinela incluyen a pacientes con ganglios regionales clínicamente negativos, pacientes con Breslow mayor o igual a 1mm, y con Breslow menor de 1 con factores de mal pronóstico (Nivel de Clark IV o V, Ulceración, Regresión, Antecedente de biopsia por rasurado, Incongruencia clínica o cuando se desconoce el Breslow).(17,25)

Se ha confirmado mediante estudios multicéntricos internacionales que el Ganglio centinela tiene valor pronóstico y puede identificar pacientes con bajo volumen tumoral que son llevados a disección complementaria con mayor periodo libre de enfermedad y menos recurrencias que los que se dejan en observación, sin embargo sin demostrar que exista mejoría en la supervivencia global, pero sí disminuyendo significativamente la morbilidad. (26)

## FACTORES PRONOSTICOS.

El principal indicador de supervivencia es el estado ganglionar, pero en las lesiones localizadas el mejor indicador es el grosor de la lesión. Los melanomas se microestadifican en función del grosor. El Sistema Breslow reporta el grosor en milímetros, medido desde la capa granular de la epidermis hasta el punto de máxima penetración del melanoma. El sistema Clark calcula el grosor en relación con la penetración de los diferentes estratos de la piel.

Un factor que cobra importancia en ausencia de ganglios metastásicos es la ulceración. Los factores pronósticos más relevantes para las lesiones T1 (Breslow menor de 1mm) son la invasión nivel Clark IV o V, el crecimiento vertical y la ulceración. (27) Para el resto de las lesiones en estadios I y II los factores que se vinculan con una mejor supervivencia son la localización anatómica, la recaída local, el nivel de invasión creciente y sexo del paciente. Aun cuando se estratifique a los pacientes según los factores antes mencionados, se observa una reducción del 3% en la supervivencia por cada 1.0 mm de incremento en el grosor de la lesión en las mujeres en comparación con un 9% en los hombres. (28)

El principal factor determinante para la supervivencia es la afección de los ganglios, incluso más que el tamaño de las metástasis. La extensión extracapsular, las lesiones satélite y el transito tienen también un efecto deletéreo (29). En los pacientes con melanomas metastásicos, el sitio de metástasis y el valor de deshidrogenasa láctica son factores pronósticos relevantes.

## RECURRENCIAS.

La recaída local se vincula con pronóstico adverso, ya que presagia recaída a distancia. La recurrencia local se define como la aparición de tumor en la región escindida en el nivel del primario a una distancia menor de 3cm de la cicatriz. Las lesiones en tránsito o satélites se definen como aquellas lesiones intradérmicas o subcutáneas entre la cicatriz y el primer relevo ganglionar. (17) Dentro de los factores para recurrencias tempranas dependen del estado ganglionar, del ganglio centinela, Breslow, Clark, ulceración del primario y edad mayor. (30) Para la aparición de lesiones en tránsito como primera recurrencia los factores que se han demostrado que se asocian son el nivel de invasión de Breslow, la positividad del ganglio centinela, la localización del primario en extremidades inferiores (8%) y ulceración, de los que no se ha demostrado asociación directa para aparición de lesiones en tránsito son la realización de ganglio centinela como procedimiento, disección linfática electiva, Clark y satelitosis. (31,32)

La probabilidad de desarrollar lesiones en tránsito posterior al tratamiento con resección amplia y biopsia de ganglio centinela durante el seguimiento de los pacientes con melanoma varía según los reportes revisados Kretschmer et al reporta 11.2% a 5 años (33) Van Poll et al un 3.6% con un tiempo de intervalo medio para la aparición de 16 meses (34), Phan et al un 16% con tiempo medio de aparición de 7 meses. (14)

También la aparición de lesiones en tránsito pone en riesgo al paciente a fallar a distancia, de los factores demostrados que se han asociado a recaída a distancia después de la aparición de lesiones en tránsito son lesiones subcutáneas, positividad del ganglio centinela, foco metastásicos en el ganglio centinela mayor 2.5mm<sup>2</sup>, intervalo libre de enfermedad menor de 12 meses, pero el único demostrado por análisis multivariado es la aparición de lesiones en tránsito mayores de 2cm. Para las recurrencias ganglionares regionales tardías sometidos a ganglio centinela vs observación, el tipo de tratamiento es el factor pronóstico más importante, con una media de intervalo libre de enfermedad de 182 meses. Siendo el 79% de estas recurrencias en pacientes tratados solo con escisión amplia y en 21% de aquellos tratados con resección amplia y disección electiva. (35)

## **MATERIAL Y METODOS.**

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo, basado en revisión de los registros del departamento de piel y partes blandas del Instituto Nacional de Cancerología de México de Enero del 2000 a Mayo de 2008. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de melanoma acral lentiginoso con ganglios regionales negativos y sin enfermedad a distancia que se hubieran sometido a tratamiento quirúrgico del primario y ganglio centinela.

### **OBJETIVO.**

#### **Objetivo Primario.**

- Determinar los patrones de recurrencia de los pacientes con melanoma acral lentiginoso sometidos a tratamiento quirúrgico del primario y determinación de ganglio centinela.

#### **Objetivo secundario.**

- Determinar el sitio de recurrencia más frecuente relacionado al Breslow.
- Determinar el patrón de recurrencia en pacientes con Ganglio centinela positivo.
- Determinar el patrón de recurrencia en pacientes con Ganglio Centinela negativo.

## VARIABLES.

- Factores relacionados al estado general preoperatorio: edad y sexo del paciente.
- Factores relacionados al tumor primario: Localización, Breslow, Clark, ulceración, regresión.
- Factores relacionados al ganglio centinela: Numero de ganglios centinela biopsiados, numero de ganglios centinela positivos, complicaciones.
- Factores relacionados a la disección ganglionar: Numero de ganglios disecados, numero de ganglios disecados positivos.
- Factores relacionados a la recurrencia: tipo de recurrencia. Local, en tránsito, regional posterior a biopsia de GC, regional posterior a disección ganglionar y a distancia, tiempo en que se presenta la recurrencia expresado en meses.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes con el diagnostico de melanoma localizados en pies, manos y subungueal, confirmados histológicamente en el servicio de patología del INCa.
- Pacientes clínicamente sin evidencia de metástasis ganglionar regional del sitio primario.

- Pacientes sin evidencia de enfermedad metastásica a distancia.
- Pacientes en los que se realizó resección amplia de piel o amputación y que se determinó ganglio centinela.
- Expediente clínico completo.
- Pacientes con seguimiento mínimo de un año.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Que no tengan Breslow.
- Falla en la búsqueda de GC.
- Pacientes que debutan con metástasis (regionales o a distancia).

## RESULTADOS.

Se reviso el archivo del departamento de piel y partes blandas del Instituto Nacional de Cancerología, encontrando 138 pacientes con el diagnostico de melanoma acral lentiginoso en un periodo de 8 años (Enero de 2000 a Mayo de 2008), se reviso el expediente electrónico del INCan para valorar su seguimiento. De estos 138 pacientes se excluyeron a 8 pacientes (6 por falta de Breslow, 1 por ser melanoma in situ y 1 por no habersele realizado GC).

Se revisaron en total 130 pacientes con el diagnostico de melanoma acral lentiginoso, que fueron llevados a tratamiento quirúrgico + GC, siendo del sexo masculino 49 pacientes (37.69%), del sexo femenino 81 pacientes (62.31%), con rango de edad de 20 a los 90 años (mediana de 64), se encontró en el lecho subungueal de mano 25 pacientes (19%), de palma 10 pacientes (7.63%), de talón 25 pacientes (19%), planta 48 pacientes (37.4%) y lecho subungueal de pie en 22 pacientes (16.79%). El nivel de invasión de Breslow fueron menor de 1mm en 17 pacientes (27.9%), de 1.01 a 2mm fueron 28 pacientes (21.4%), de 2.01 a 4mm fueron 38 pacientes (29.8%) y mayor de 4mm fueron 47 pacientes (35.9%).

A todos se les realizó GC, Se realizaron un total de 130 GC encontrando un total de 220 GC's. de los 130 pacientes con GC, 49 pacientes (37.69%) tuvieron GC (+) y 81 pacientes (62.30%) tuvieron GC (-).

De los 49 pacientes con GC (+), la media de Breslow fue de 6.65mm, recurrieron 15 de ellos (30.61%), de los pacientes con Breslow menor de 1mm

recurrió 1 (6.66%), con Breslow de 1.01-2 recurrió 1 (6.66%), de los pacientes con Breslow de 2.01-4 recurrieron 7 (46.66%) y los que tenían Breslow mayor de 4mm recurrieron 6 (40%). Siendo para los pacientes con Breslow menor de 2mm la recurrencia más frecuente regional y para los pacientes con Breslow mayor de 2mm más frecuente a distancia.

De los 81 pacientes con GC (-), la media de Breslow fue de 3.52mm, recurrieron 26 de ellos (32%), de los pacientes con Breslow menor de 1 y GC (-) NO recurrió ninguno de ellos, de los pacientes con Breslow de 1.01-2 recurrieron 5 pacientes (19.23%), de los pacientes con Breslow de 2.01-4 recurrieron 4 (15.38%), y de los pacientes con Breslow mayor de 4 recurrieron 17 pacientes (67.38%).

El primer sitio de recurrencia de los pacientes con GC (+) fue regional en 12 pacientes (80%), en un rango de tiempo de 1 a 43 meses (mediana 16 meses), a distancia en 3 pacientes (20%), en un rango de tiempo de 21 a 57 meses (mediana de 40.3 meses).

El primer sitio de recurrencia de los pacientes con GC (-) fue regional en 13 pacientes (50%) en un rango de tiempo de 2 a 30 meses (mediana de 16.38 meses), y a distancia en 13 pacientes (50%) en un rango de tiempo de 2 a 74 meses (mediana de 20.92 meses).

El principal sitio de metástasis a distancia en los pacientes fue el pulmón, en pacientes con GC (+) en un 66.6% y en los pacientes con GC (-) en un 46.15%.

Para los pacientes que se presentaron con recurrencia múltiple fue para los pacientes con GC (+) de 66.6% y para los pacientes con GC (-) de 46.15%.

## DISCUSIÓN.

Es bien conocido que cerca de dos terceras partes de todos los casos de melanoma cutáneo desarrollan metástasis primero como enfermedad locorregional, pero la tercera parte restante pueden desarrollar metástasis a distancia sin que necesariamente tengan primero metástasis regional.

Las metástasis regionales comprenden lesiones satélite, en tránsito y metástasis a ganglios linfáticos regionales, en algunos pacientes las metástasis a distancia son precedidas del desarrollo de metástasis a ganglios linfáticos regionales, el análisis preciso de las vías metastásicas del melanoma cutáneo podrían contribuir al entendimiento de la historia natural del melanoma primario y así ayudarnos a predecir los patrones de recurrencia que nos daría la pauta para establecer predictores de sobrevida y más importante aun proponer guías de tratamiento y de seguimiento.(36)

La posible influencia de los diferentes patrones de recurrencia en diferentes estadios de la enfermedad, la influencia del ganglio centinela en el curso natural de la enfermedad y el impacto en las vías metastásicas son tópicos que deberíamos conocer para valorar si realmente estamos incidiendo en la mejoría de esta enfermedad.

En series descritas previamente se menciona que 50% de los pacientes con melanoma cutáneo de más de 4mm de Breslow, 50 a 80% de los que tienen enfermedad ganglionar regional y 95% de los que tienen metástasis a distancia van a presentar recurrencias. (37)

El melanoma cutáneo tiene 3 vías de metástasis demostrada. 1) Lesiones satélites o en tránsito, 2) metástasis a ganglios linfáticos regionales 3) directamente como metástasis a distancia. En tumores primarios cerca de la mitad de todas las primeras recurrencias reportadas fue a ganglios linfáticos regionales, el 20% local, satélite o lesiones en tránsito y cerca del 30% como recurrencias a distancia.

El tiempo entre el diagnóstico del tumor primario y las primeras metástasis se ha demostrado difiere significativamente por las diferentes vías metastásicas, las metástasis directas a distancia, ocurre después de un periodo aproximado de 20 a 25 meses que las metástasis regionales que ocurren en un periodo de 16 a 19 meses, y las lesiones satélite y las lesiones en tránsito en una media de 17 meses. Hasta la fecha no hay una explicación racional a este fenómeno ni existe una explicación clara para determinar quien recurrirá a distancia y quien recurrirá regional.

En grandes series de melanoma cutáneo estadios I y II, se determinaron factores pronósticos para el desarrollo de enfermedad en estadio III, el estadio de la enfermedad al diagnóstico sigue siendo el más importante factor pronóstico. En el estadio I y II los factores pronósticos independientes más significativos fueron el Breslow, nivel de invasión, edad, sexo, sitio anatómico del tumor primario y la ulceración. En el sexo masculino la localización en la cabeza o en el tronco fue asociado a disminución de la probabilidad de supervivencia. En el estadio III adicionalmente a la profundidad del tumor la edad y la ulceración fueron también importantes como factores pronósticos, pero el número de metástasis ganglionares y el tipo de recurrencia fueron más significativos. (38)

Hasta la fecha no existe una investigación de la distribución de las vías metastásicas en relación a los diferentes factores pronósticos como la profundidad del tumor en la literatura. El factor de riesgo más importante para el desarrollo de las diferentes vías metastásicas parece ser la localización del tumor primario. Encontrando patrones de diseminación diferente en el tronco y extremidades superiores, extremidades inferiores y en la región de la cabeza y cuello. (39)

Más del 30% de los pacientes con melanoma cutáneo del tronco o de las extremidades inferiores desarrollan metástasis a distancia directamente y más del 30% de los pacientes con melanoma cutáneo en las extremidades inferiores o en la cabeza y cuello desarrollan metástasis satélite o en tránsito. Existen además estudios en los que se demuestra que el melanoma cutáneo localizado en el tronco da metástasis directamente a distancia en un 41% que los localizados en las extremidades que da metástasis directamente a distancia en un 22% o los de cabeza y cuello en lo que se encuentra este patrón hasta en un 5%. Todos estos resultados confirman la significancia pronóstica de la localización anatómica del tumor primario. (40)

Por otro lado, en los últimos años los procedimientos diagnósticos como el ganglio centinela han venido a ser cada vez mas aceptados. La detección de micro metástasis en ganglios linfáticos regionales han demostrado ser altamente predictivos del curso de la enfermedad. La detección de micro metástasis en GC fue hallado en más del 20% de los GC en melanoma cutáneo mayor de 1mm y han demostrado ser factores pronósticos significativos en estadios I y III en análisis uni y multivariados. (36,41) También el numero de GC positivos ha

probado ser un factor independiente de SV. Pacientes con depósitos mayor de 2mm en GC han mostrado tener un impacto negativo en la supervivencia, el periodo libre de enfermedad fue significativamente mayor en pacientes con GC (-) comparado a los pacientes con GC (+). Aun así, no todos los pacientes que van a desarrollar metástasis pueden ser identificados por GC, 11% de los pacientes con GC (-) desarrollan metástasis regional o a distancia en un periodo medio de 35 meses. Y un alto porcentaje cercano a 50% desarrollan metástasis a distancia sin pasar por ganglios regionales del tumor primario. Una hipótesis a esto es que las metástasis a distancia frecuentemente viajan a través de los ganglios linfáticos inicialmente, pero solo una pequeña proporción de estos desarrollan enfermedad clínica a distancia, estos pacientes podrían beneficiarse de la biopsia de GC y la diseminación ser detenida en este sitio evitando así las metástasis a distancia.

## **CONCLUSIONES.**

Tanto en esta revisión descriptiva como en trabajos previos, los patrones de recurrencia del melanoma acral lentiginoso tienen variaciones que no se han logrado determinar, postulándose diferentes teorías, sin que ninguna de ellas haya demostrado ser la acertada. En este trabajo se determinó que en pacientes que presentan melanoma acral lentiginoso llevados a tratamiento quirúrgico y posteriormente GC, tanto en pacientes con GC negativo como en pacientes con GC positivo el porcentaje de recurrencias no varió (30.6 vs 32%), sin embargo se incluyeron todos dentro de un mismo rublo, sin que se hubiera separado por subsitios acrales que aparentemente en los estudios previos es lo que ha demostrado ser lo que más influye en las recurrencias tanto regionales como a distancia.

También se observa que los pacientes que han presentado metástasis regional o a distancia, la presencia de recurrencia fue menor que lo referido en la literatura, reportando que hasta el 95% de los pacientes que han presentado metástasis previamente recurrirán, en el presente estudio para los pacientes en la misma categoría fue del 56.37% únicamente.

En la literatura mundial existen pocas series que valoran melanoma acral lentiginoso únicamente, y menos aun melanoma acral lentiginoso y ganglio centinela, por lo que los patrones de recurrencia en esta variedad clínico-patológica están poco estudiados, se deben de tener un mayor número de casos y a su vez compararlos con melanomas de otras variedades para determinar si el patrón de recurrencia en la variedad acral es diferente a los otros tipos de melanoma.

## **BIBLIOGRAFIA.**

1. Gray-Schopfer Vanessa, Wellbrock Claudia & Marais Richard. NATURE 2007, 445,851-857.
2. Lui Philip, Cashing Richard, Machado Marcio et al. Cancer treatment reviews 2007, 33, 665-680.
3. Thompson F. John, Scolyer A. Richard, Keeford F. Richard. Lancet 2005, 365. 687-701.
4. NCCN Practice Guide Lines in oncology 2009.
5. RHNM Mexico SSA 2003.
6. Rizo et al, Cancerologia 2 (2007), 203-287
7. Vega-González Ma. Teresa, Toussaint Caire Sonia, Gutierrez Vidrio Rosa Ma. Et al. Gaceta Medica de Oncología 2005, Supl(2), 14-17.
8. Saldivar Moreno Cesar, et al. Melanoma Acral Lentiginoso. Revisión del Instituto Nacional de Cancerología. 1998, 44, 210-215.
9. Stalkup, BA; Orengo I.F; Katta R. et al. Dermatol surg 2002, 28:1051-1059.
10. Feibleman CE, Stoll H, Maize JC, et al. Melanomas of the palm, sole, and nailbed: a clinicopathologic study. Cancer 1980;46:2492-504.
11. Green A, McCredie M, MacKie R. Cancer Causes Control 1999;10:21-5.

12. Lancet. 365. 2005, Febrero, 19:687-701.
13. Gershenwald Berman et al. Annals of surgical oncology. 2000. 7:226-31
14. Phan A, Touzet, Dalle, et al. British Journal Of Dermatology. 2006.155:561-69.
15. Dermatologic Therapy, 2005, 18,387-392.
16. DeVita. CANCER Principles and Practice of Oncology. 8va. Ed. 2008.
17. Martinez Said Hector, Toussaint Caire Sonia, Gutierrez Vidrio Rosa et al. Gaceta Mexicana de Oncología, Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. 2005 vol. 4 suplemento.
18. Chao Wong. Et al. American Journal Of Surgery, 2002.184:502-4.
19. Slim FH et al, N Engl J Med 1977;297:627-30.
20. Veronesi U, et al. Cancer 1978;41:948-56.
21. Cascinelli N et al. Ann Surg Oncol 2000;7:87-97.
22. Balch CM et al. Lancet 1998;351:793-6.
23. Stalkup et al. Surg Oncol Clin N Am 2007, 16:1-16.
24. Cabañas et al. Cancer 1977;39:456-66.
25. Morton DL, et al. Arch Surg 1992;127:392-9.
26. Morton DL, et al. Ann Surg 2005, 242:302-313.

27. Balch CH, Soong SJ, Ross MI, et al. Ann Surg Oncol 2000;7(2)87-97.
28. Balch CH, Seng-Jaw S, Jeffrey G, Thompson J, et al. J Clin Oncol 2001; 19 (16) : 3622-3634.
29. Gimotty AP, Guerry D, et al. J Clin Oncol 2004;22, 3638-3676.
30. Van Poll Daan MD, et al. Journal of surgical oncology. 2004, 86,212-223.
31. Kang John, Wanek Leslie, Essner Richard, et al. Journal of Clinical Oncology 2005, 23 (21). 4764-9.
32. Pawlik Timothy MD, Ross Merrick MD et al. Annals of Surgical Oncology, 2005, 12(8) 587-96.
33. Kretschmer Lutz, Beckmann Iris MD, Thoms Kai-Martin MD, et al. Annal of surgical oncology 2006, 13(8) 1105-12.
34. Van Poll Daan MD, Thompson John MD, Colman Marjorie et al. Annals of surgical oncology 2005, 12 (8) 597-608.
35. Shen Perry MD, Guenther Michael MD et al. Annal of surgical oncology 2000,7(2)114-19.
36. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. J Clin Oncol 2001, 19: 3622-3634.
37. Barth AI, Morton DL. Cancer 1995, 75, 726-734.
38. Balch CM, Soong SJ, Murad TM et al. Semin Surg Oncol 1992, 8, 400-414.

39. Reintgen DS, Cox C, Slingluff CL et al. Ann Plast Surg 1992,28, 45-49.

40. Garbe C, Buttner P, Bertz J et al. Cancer 1995,75,2492-2498.

41. Thompson JF, Ann Surg Oncol 2001,8,44S-47S.