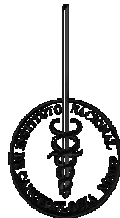




Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
SECRETARÍA DE SALUD
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

**RECURRENCIA EN PACIENTES CON MELANOMA ACRAL LENTIGINOSO
SOMETIDOS A GANGLIO CENTINELA EN RELACIÓN CON LA
CLASIFICACIÓN DE BRESLOW Y ULCERACIÓN.**

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

P R E S E N T A
DRA. LISBETH JAIMES LÓPEZ

ASESOR: DR. ALEJANDRO EDUARDO PADILLA ROSCIANO

COASESORES: DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAID

DR. ANGEL HERRERA GÓMEZ

MÉXICO, D. F. 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DRA. LISBETH JAIMES LÓPEZ
AUTOR DE TESIS
RESIDENTE TERCER AÑO DE CIRUGIA ONCOLÓGICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

DR. ALEJANDRO EDUARDO PADILLA ROSCIANO
ASESOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAID
COASESOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

DR. ÁNGEL HERRERA GÓMEZ
COASESOR DE TESIS
SUBDIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

DRA. SYLVIA VERÓNICA VILLAVICENCIO VALENCIA
SUBDIRECTORA DE EDUCACIÓN MÉDICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

AGRADECIMIENTOS

A mi madre ejemplo constante de lucha, dedicación y amor, a Herminia y a Vicen por todo su tiempo, cariño y desvelos a mi lado.

A Rodrigo por su apoyo, por su amor y su ejemplo.

A mis asesores por su tiempo y apoyo para la realización de este trabajo.

A todas aquellas personas que contribuyeron en mi formación académica y personal, maestros y amigos, ya que gracias a su apoyo he logrado terminar esta etapa de mi vida.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. JUSTIFICACIÓN	7
3. MARCO TEÓRICO	8
4. MATERIAL Y MÉTODOS	22
a) Objetivo	22
b) Variables	23
c) Criterios de inclusión	23
d) Criterios de exclusión	24
5. RESULTADOS	25
6. DISCUSIÓN	29
7. CONCLUSIONES	33
8. BIBLIOGRAFÍA	34

INTRODUCCIÓN.

La piel consta de diferentes tipos celulares, cada uno de ellos con funciones especializadas. Los melanocitos son células pigmentadas especializadas que se encuentran predominantemente en la piel y los ojos, producen melanina, el pigmento responsable del color de la piel y el pelo. El origen de los melanocitos cutáneos es 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 estímulos como la radiación ultravioleta (UV), los queratinocitos secretan factores que regulan la supervivencia, diferenciación, proliferación y motilidad y se regula la producción de melanina. 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 maligno cutáneo es entonces una neoplasia derivada de los melanocitos. (1)

El melanoma maligno cutáneo (MMC) es el cáncer de piel más letal que hay y ocasiona aproximadamente el 78% de todas las muertes por cáncer de piel. (2)

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 Estados Unidos hacia 1973 la incidencia era de 6.8 por 100,000 habitantes por año, para el 2005, la incidencia ha incrementado a 20.8 por 100,000 habitantes. (3)

En Europa la incidencia 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. (4)

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. (5)

En México, el Registro Nacional Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) 2003, hasta el momento el más reciente, 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. (6)

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 13º lugar en hombres y el 10º lugar en mujeres. (8)

JUSTIFICACIÓN.

La neoplasia más frecuente en México por frecuencia es el cáncer de piel, según informes del registro histopatológico de las neoplasias 2003 (6). De los diferentes tipos histológicos existentes, el melanoma ocasiona la mayor su mortalidad, la afección de grupos en edad productiva y la poca información disponible, hechos que lo convierten en una neoplasia de difícil estudio y frecuentemente de diagnóstico en estadios avanzados. Nuestro país carece de estadísticas confiables al respecto, pero si se toma en cuenta su aumento en frecuencia mundial, lo esperado es un incremento simultáneo en México, lo que convierte esto en una situación digna de atención. La prevención, diagnóstico y manejo deben satisfacer las necesidades de atención en una población.

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 de México. (8)

La recurrencia en la variedad de melanoma acral lentiginoso y su relación con factores de mal pronóstico ampliamente establecidos como la clasificación de Breslow y el estado de ulceración no han sido estudiados previamente. En el presente estudio se describe la recurrencia de los pacientes con melanoma acral lentiginoso que fueron sometidos a ganglio centinela y su relación con el Breslow y la ulceración.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN.

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.

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.

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

La incidencia del melanoma 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 caucásicas, 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 el Registro Nacional Histopatológico de Neoplasias Malignas de México (RHNM) 2003, el total de registros con diagnóstico de melanoma maligno fue de

1293 casos. En México solo se encuentra información publicada en series de casos

En Europa ha habido 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.

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.

La causa es multifactorial pero la radiación ultravioleta es el factor principal. 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.

ESTADIFICACIÓN DEL MELANOMA MALIGNO DE PIEL

La última edición del American Joint Committee on Cancer del 2010 (7), es decir, el TNM del 2010 se define de la siguiente manera:

TX	Tumor que no puede ser asignado
T0	Sin evidencia de tumor
Tis	Tumor in situ

T1	Tumor menor o igual a 1cm de profundidad
T1a	Tumor sin ulceración y con menos de 1 mitosis/mm ²
T1b	Tumor con ulceración y más de 1 mitosis/mm ²
T2	Tumor de 1.01mm a 2.0mm de profundidad
T2a	Sin ulceración
T2b	Con ulceración
T3	Tumor de 2.01mm a 4.0mm de profundidad
T3a	Sin ulceración
T3b	Con ulceración
T4	Tumor mayor de 4.0mm de profundidad
T4a	Sin ulceración
T4b	Con ulceración
Nx	No se puede valorar estado ganglionar
N0	Sin metástasis ganglionares
N1	1 ganglio
	Micrometástasis *
	Macrometástasis**

2-3 ganglios

Micrometástasis *

Macrometástasis **

N2c Lesiones en tránsito o satélites, sin metástasis ganglionares

N3 1 ganglio más lesiones en tránsito o satélites, o 4 o más ganglios positivos

*Micrometástasis detectada en ganglio centinela

**Macrometástasis, definida como la presencia clínica de adenopatías o de extensión extracapsular ganglionar.

M0 Sin metástasis a distancia

M1a Metástasis a piel, tejido subcutáneo o ganglios no regionales.

M1b Metástasis a pulmón.

M1c Metástasis a otro sitio diferente o elevación de deshidrogenasa láctica.

En cuanto a las etapas clínicas son las siguientes:

E0 Tis N0 M0

IA T1a N0 M0

IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Cualquier T y N mayor a 0 M0		
IV	Cualquier T, cualquier N , M1		

VARIANTES CLÍNICAS DE MELANOMA.

❖ MELANOMA AMELÁNICO.

Es el más raro de todos los melanomas. 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.

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 se transforma a lesiones realzadas. (3)

❖ MELANOMA DE EXTENSIÓN SUPERFICIAL.

Representa el 40 a 50% de los casos de melanoma maligno, con esto, se convierte en la forma más frecuente en el mundo. Aparece en la 4ª y 5ª década de la vida. En hombres predomina en tórax posterior, mientras que en mujeres en las piernas. 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. (3)

❖ MELANOMA LENTIGO MALIGNO.

Se presenta más frecuentemente en zonas de exposición solar como mejillas, cuello y dorso de las manos, en personas mayores de 60 años. Se trata de la variedad menos agresiva y se caracteriza por una lesión plana, color café oscuro, con elevaciones queratósicas de crece paulativamente hasta alcanzar un tamaño considerable.(3)

❖ MELANOMA MALIGNO NODULAR.

Ocurre más frecuentemente en la 5ª y 6ª década de la vida. 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, agresivo, vertical y produce metástasis tempranas. (3)

MELANOMA ACRAL LENTIGINOSO. (MAL)

El MAL fue nombrado como una entidad diferente 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.

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)

ETIOLOGÍA.

Se desconoce a ciencia cierta 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 investigó 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 concluyó

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 mas 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)

DIAGNÓSTICO.

Dentro de los factores más importante para el adecuado tratamiento y buen pronostico de los pacientes con melanoma, es su pronto diagnostico en etapas tempranas (Etapa clínica I y II), cuando la enfermedad es potencialmente curable. Dentro del diagnostico 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 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 Organización Mundial de la Salud 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 Sidney, Australia 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 (1-4mm) 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 linfadenectomía electiva en relación a la supervivencia (19, 20, 21,22) comparando más de 1500 pacientes entre estos 4 estudios en los que se comparaba pacientes que se sometían a Linfadenectomia electiva vs aquellos que se dejaron en observación y en ninguno de ellos se demostró beneficio en la supervivencia, 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 inicio 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 pronostico 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 sobrevida global, pero si disminuyendo significativamente la morbilidad. (26)

Se han estudiado los factores clínicos e histológicos de predictivos de positividad de GC. En un análisis multivariado de 910 pacientes se observó que la profundidad del Breslow, edad del paciente, alto índice de mitosis, presencia de invasión angiolinfática y localización del tumor primario en tronco o en extremidades son factores significativos de positividad para ganglio centinela. (44)

FACTORES PRONÓSTICOS.

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 relacionan 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 tránsito 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, 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 MÉTODOS.

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 del 1 de Enero del 2000 al 31 de Diciembre del 2009. 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 el índice de recurrencia de los pacientes con melanoma acral lentiginoso sometidos a tratamiento quirúrgico del primario y determinación de ganglio centinela en relación a la escala de Breslow y a la presencia o ausencia de ulceración.

Objetivo secundario.

- Determinar el sitio de recurrencia más frecuente.
- 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, ulceración.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes con el diagnóstico de melanoma localizados en pies, manos y subungueal, confirmados histológicamente en el servicio de patología del INCan.
- 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 6 meses.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- 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 162 pacientes con el diagnostico de melanoma acral lentiginoso en un periodo de 10 años (Enero de 2000 a 31 de diciembre del 2009), se revisó el expediente electrónico del INCan para valorar su seguimiento. Los pacientes excluidos no se mencionan en esta revisión ni se ingresaron al análisis estadístico.

Se revisaron en total 162 pacientes con el diagnostico de melanoma acral lentiginoso, que fueron llevados a tratamiento quirúrgico + GC, siendo del sexo masculino 58 pacientes (35.8%), del sexo femenino 104 pacientes (64.2%), con rango de edad de 20 a los 90 años (mediana de 60.7), se encontró en el lecho subungueal de mano 32 pacientes (19.8%), de palma 13 pacientes (8.0%), de talón 31 pacientes (19.1%), planta 57 pacientes (35.2%) y lecho subungueal de pie en 29 pacientes (17.9%). El nivel de invasión de Breslow fueron menor o igual a 1mm en 25 pacientes (15.4%), de 1.01 a 2mm fueron 34 pacientes (21.0%), de 2.01 a 4mm fueron 40 pacientes (24.7%) y mayor de 4mm fueron 54 pacientes (33.3%), in situ 3 pacientes (1.9%), Breslow no valorable 6 pacientes (3.7%).

A todos se les realizó GC, se realizaron un total de 162 GC. De los 162 pacientes con GC, 57 pacientes (35.18%) tuvieron GC (+) y 105 pacientes (64.82%) tuvieron GC (-).La media de ganglios centinelas estudiados por paciente fue de 1.71.

Los pacientes con GC (+) se les realizó disección ganglionar.

En cuanto a la localización subungueal en mano fueron 32 pacientes (19.8%), en palma 13 pacientes (8%), en talon 31 pacientes (19.1%), en planta 57 pacientes 35.2%, subungueal en pie 29 pacientes (17.9%). Agrupándolos en grupos de extremidad superior e inferior 44 pacientes tuvieron el tumor primario en extremidad superior (27.2%) y 118 pacientes tuvieron el tumor primario en la extremidad inferior (72.8%).

En cuanto a la clasificación de Clark tuvieron Clark I 2 pacientes (1.2%), Clark II 15 pacientes (9.3%), Clark III 44 pacientes 27.2%), Clark IV 14 pacientes (8.6%), Clark V 8 pacientes (4.9%), en 79 pacientes no se sabe por que no lo consideraron en el reporte de patología (48.8%).

En cuanto a la presencia o ausencia de ulceración, 67 pacientes presentaron ulceración (41.4%), 95 pacientes (58.6%) no presentaron ulceración. Separandolos por sexo, 28 hombres (48.3%) si presentaron ulceración y 30 hombres (51.7%) no la presentaron. En cuanto a las mujeres 39 mujeres (37.5%) si tuvieron ulceración y 65 mujeres (62.5%) no tuvieron ulceración. En el análisis estadístico esto no fue estadísticamente significativo con una p: 0.181.

En cuanto a la relación de la presencia de ulceració y el sitio de localización tenemos lo siguiente: 14 pacientes (43.8%) si tuvieron ulceración, 18 pacientes (56.3%) no tuvieron ulceración; en palma 7 pacientes (53.8%) si tuvieron ulceración y 6 pacientes (46.2%) no tuvieron ulceración; en talon 11 pacientes (35.5%) si tuvieron ulceración, 20 pacientes (64.5%) no tuvieron ulceración; en planta 27 pacientes (47.4%) si tuvieron ulceración, 30 pacientes (52.6%) no

tuvieron ulceración; subungueal en pie 8 pacientes (27.6%) si tuvieron ulceración y 21 pacientes (58.6%) no tuvieron ulceración. En el análisis estadístico la Chi-cuadrada de Pearson fue de 0.346, por lo que no existe correlación entre el sitio de localización y la presencia o ausencia de ulceración. De igual manera se agruparon en aquellos que tuvieron el tumor primario en la extremidad superior e inferior y que presentaron ulceración, con una Chi-cuadrada de Pearson de 0.518, es decir, sin relación con relación a la presencia de ulceración en extremidad superior o inferior.

En cuanto a los pacientes que presentaron dato de ulceración, se buscó la relación entre aquellos a los que fue necesario realizar disección radical siendo el 54.5% (30 pacientes de 55 pacientes), siendo esto estadísticamente significativo con una $p=0.17$.

En cuanto al porcentaje de recurrencia y su relación con la presencia o ausencia de ulceración, los resultados fueron los siguientes: recurrieron un total de 45 pacientes de 162 pacientes, de estos 27 pacientes (60%) tenían ulceración, 18 pacientes no tenían ulceración, esto fue estadísticamente significativo, con una $p=0.003$.

El número de pacientes que no ha presentado recurrencia hasta la fecha de corte fue de 117 pacientes, de estos 40 pacientes (32.2%) si tenían ulceración, 77 (65.8%) pacientes si no presentaron ulceración y no han recurrido, esto también fue estadísticamente significativo con una $p=0.003$.

En cuanto a la correlación encontrada entre la presencia de ulceración y la presencia de recurrencia esta fue de 0.03, por lo que se encuentra correlación estadísticamente significativa entre ambos eventos.

En cuanto a la recurrencia general fue de 54 pacientes de 162, es decir, 33.33%. Divididos en grupos según la clasificación de Breslow y la escala de la American Joint Committee on Cancer 7ª edición del 2010, T1 recurrió un paciente, esto es el 1.85% del total de las recurrencias y el 0.61% global, T2 recurrieron 8 pacientes, es decir, 14.81% del total de las recurrencias y el 4.93% del total de los pacientes, T3 fueron 18 pacientes, es decir, 20.14% del total de recurrencias y 11.11% del total de los pacientes. T4 recurrieron 27 pacientes, es decir 50% del global de las recurrencias y el 16.66% del total de pacientes.

En cuanto a los sitios más comunes de recurrencia estos fueron: lesiones en tránsito, seguidos por pulmón, ganglios linfáticos regionales local, hígado, sistema nervioso central, hueso e intestino.

La supervivencia a 5 años según las etapas clínicas, no fue motivo de estudio de este trabajo, por lo que no fue una variable analizada.

DISCUSIÓN.

En general, es reconocido en la literatura que hasta el 60% de los casos de melanoma desarrollaran metástasis a nivel local y de un 30-40% de los pacientes presentarán metástasis a distancia. No es imperativa la presencia de metástasis a nivel regional para desarrollar metástasis a distancia.

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 influencia de manifestaciones clínicas al momento de la exploración de primera vez, así como, la estadificación en base a la profundidad de la invasión de la enfermedad medida en milímetros, son factores que tienen repercusión clínica, de recurrencia, así como es supervivencia. La detección de ganglio centinela en pacientes clínicamente negativos a metástasis en el primer relevo ganglionar, también es un factor que de manera representativa define el pronóstico de los pacientes con melanoma.

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)

En cuanto a la detección de ganglio centinela, su positividad no tiene ninguna relación con la localización del tumor primario, así mismo, con el sexo y la edad lo los pacientes, pero si tuvo una relación directa con la presencia o ausencia de ulceración y con la clasificación de Breslow.

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)

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. (39)

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. (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 atravez 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.

En el presente trabajo se analizó la relación de la recurrencia del Melanoma Acral lentiginoso en relación a la presencia clínica o patológica de ulceración, así como a la escala de Breslow, todo esto unicamente en aquellos pacientes clinicamente sin adenopatías positivas a quienes se les realizó ganglio centinela.

A diferencia de la evidencia reportada en la literatura de factores pronóstico predictivos de ganglio centinela positivo, en este estudio, la edad, la localización no fueron factores estadísticamente significativos para positividad de GC. Se coincide con la literatura que la profundidad del Breslow, el estado de ulceración si lo son y que a su vez, estos factores son estadísticamente significativos para predecir recurrencia en pacientes con GC positivo e incluso recaída en en pacientes con GC negativo.

No existen reportes en la literatura de los datos mencionados anteriormente, esto toma mayor importancia al ser el MAL la entidad más frecuente de melanoma entre latinos y sobre todo en nuestro País.

En la literatura mundial existen pocas series que valoran melanoma acral lentiginoso únicamente, y menos aun melanoma acral lentiginoso y ganglio centinela con su relación con ulceración y clasificación de Breslow, por lo que su relación con la 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.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Gray-Schopfer Vanessa, Wellbrock Claudia & Marais Richard. Nature 2007, 445,851-857.
2. T.Bradford et al. Acral Lentiginous Melanoma. Incidence and Survival Patterns in the United States, 1986-2005. Arch Dermatol.2009; 145(4): 427-434.
3. Lui Philip, Cashing Richard, Machado Marcio et al. Cancer treatment reviews 2007, 33, 665-680.
4. Thompson F. John, Scolyer A. Richard, Kefford F. Richard. Lancet 2005, 365. 687-701.
5. NCCN Practice Guide Lines in oncology 2009.
6. RHNM Mexico SSA 2003.
7. AJCC Cancer Staging Manual. 7a ed. 2010
8. Rizo et al, Cancerologia 2 (2007), 203-287
9. Vega-González Ma. Teresa, Toussaint Caire Sonia, Gutierrez Vidrio Rosa Ma. Et al. Gaceta Medica de Oncología 2005, Supl(2), 14-17.
10. Saldivar Moreno Cesar, et al. Melanoma Acral Lentiginoso. Revisión del Instituto Nacional de Cancerología. 1998, 44, 210-215.
11. Stalkup, BA; Orengo I.F; Katta R. et al. Dermatol surg 2002, 28:1051-1059.

12. Feibleman CE, Stoll H, Maize JC, et al. Melanomas of the palm, sole, and nailbed: a clinicopathologic study. *Cancer* 1980;46:2492-504.
13. Green A, McCredie M, MacKie R. *Cancer Causes Control* 1999;10:21-5.
14. *Lancet*. 365. 2005,19:687-701.
15. Gershenwald Berman et al. *Annals of surgical oncology*. 2000. 7:226-31
16. Phan A, Touzet, Dalle, et al. *British Journal Of Dermatology*. 2006.155:561-69.
17. *Dermatologic Therapy*, 2005, 18,387-392.
18. DeVita. *CANCER Principles and Practice of Oncology*. 8va. Ed. 2008.
19. 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.
20. Chao Wong. Et al. *American Journal Of Surgery*, 2002.184:502-4.
21. Slim FH et al, *N Engl J Med* 1977;297:627-30.
22. Veronesi U, et al. *Cancer* 1978;41:948-56.
23. Cascinelli N et al. *Ann Surg Oncol* 2000;7:87-97.
24. Balch CM et al. *Lancet* 1998;351:793-6.
25. Stalkup et al. *Surg Oncol Clin N Am* 2007, 16:1-16.

26. Cabañas et al. Cancer 1977;39:456-66.
27. Morton DL, et al. Arch Surg 1992;127:392-9.
28. Morton DL, et al. Ann Surg 2005, 242:302-313.
29. Balch CH, Soong SJ, Ross MI, et al. Ann Surg Oncol 2000;7(2)87-97.
30. Balch CH, Seng-Jaw S, Jeffrey G, Thompson J, et al. J Clin Oncol 2001; 19 (16) : 3622-3634.
31. Gimotty AP, Guerry D, et al. J Clin Oncol 2004;22, 3638-3676.
32. Van Poll Daan MD, et al. Journal of surgical oncology. 2004, 86,212-223.
33. Kang John, Wanek Leslie, Essner Richard, et al. Journal of Clinical Oncology 2005, 23 (21). 4764-9.
34. Pawlik Timothy MD, Ross Merrick MD et al. Annals of Surgical Oncology, 2005, 12(8) 587-96.
35. Kretschmer Lutz, Beckmann Iris MD, Thoms Kai-Martin MD, et al. Annals of surgical oncology 2006, 13(8) 1105-12.
36. Van Poll Daan MD, Thompson John MD, Colman Marjorie et al. Annals of surgical oncology 2005, 12 (8) 597-608.
37. Shen Perry MD, Guenther Michael MD et al. Annals of surgical oncology 2000,7(2)114-19.

38. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. J Clin Oncol 2001, 19: 3622-3634.
39. Barth AI, Morton DL. Cancer 1995, 75, 726-734.
40. Reintgen DS, Cox C, Slingluff CL et al. Ann Plast Surg 1992,28, 45-49.
41. Balch CM, Soong SJ, Murad TM et al. Semin Surg Oncol 1992, 8, 400-414.
42. Garbe C, Buttner P, Bertz J et al. Cancer 1995,75,2492-2498.
43. Thompson JF, Ann Surg Oncol 2001,8,44S-47S.
44. Paek S.C. Et al. The Impact of Factors Beyond Breslow Depth on Predicting Sentinel Lymph Node Positivity in Melanoma. Cancer 2007, 109:1.