



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA**

**“IMPACTO DE LA PRESENCIA DE VITILIGO EN LA SOBREVIVENCIA DE
PACIENTES CON MELANOMA EN ESTADIO III C- IV”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

ESTUDIO DE COHORTE



**PRESENTADO POR: DRA. ELENA CINTHLELY MARTÍNEZ GUERRA
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

DIRECTOR:

Dr. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ

ASESORES DE TESIS:

Dra. MARÍA TERESA VEGA GONZÁLEZ

Dr. DANIEL ALCALÁ PÉREZ

ASESOR METODOLOGICO

M. en C. MARÍA LUISA PERALTA PEDRERO

MÉXICO, D. F.

2015



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.

**“Impacto de la presencia de vitiligo en la sobrevida de
pacientes con melanoma en estadio III C- IV”**

Dra. Elena Cinthlely Martínez Guerra

Vo. Bo.

**Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Profesor Titular del Curso de Especialización
en Dermatología**

Vo. Bo.

**Dr. Antonio Fraga Mouret
Director de Educación e Investigación**

**“Impacto de la presencia de vitiligo en la sobrevida de
pacientes con melanoma en estadio III C- IV”**

Dra. Elena Cinthlely Martínez Guerra

Vo. Bo.

**Dra. María Teresa Vega González
Médico Adscrito al Servicio de Piel y Partes Blandas del
Instituto Nacional de Cancerología**

Vo. Bo.

**Dr. Daniel Alcalá Pérez
Medico Adscrito del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la
Pascua**

Vo. Bo.

**Dra. Martha Morales Sanchez
Jefe de Enseñanza e Investigación del Centro Dermatológico
Dr. Ladislao de la Pascua**

DEDICATORIAS

A DIOS: por darme tanto más de lo que merezco; por cuidarme y ayudarme en todo momento a dirigir mi vida.

A MI FAMILIA: Cirilo, Aurora, José y Nallely

Por su apoyo constante e incondicional en esta carrera que a veces parecía interminable....

***MUY EN ESPECIAL A USTEDES CIRILO Y AURORA:** porque son el más grande ejemplo para mí en todos los sentidos y en cada paso que doy. No hay palabras que pudieran describir el amor tan grande que les tengo.*

*A todos **MIS MAESTROS** que con sus enseñanzas y consejos han tenido impacto a lo largo de mi formación.*

INDICE

1. RESUMEN	3
2. ANTECEDENTES	4
2.1 Epidemiología del melanoma	4
2.2 Factores de riesgo para melanoma.	5
2.3 Vías de señalización y cambios moleculares en el desarrollo de melanoma.	6
2.4 Tipos de melanoma.	13
2.5 Estadificación y Sobrevida según estadio de la enfermedad.	15
2.6 Diagnóstico de melanoma.	18
2.7 Tratamiento de melanoma.	21
2.8 Factores pronósticos y sobrevida en melanoma.	25
2.9 Generalidades del vitiligo.	27
2.10 Relación entre vitiligo y melanoma.	28
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	33
4. JUSTIFICACIÓN	35
5. HIPÓTESIS	36
6. OBJETIVOS	37
7. MATERIAL Y METODOS	37
7.1 Tipo de estudio	37
7.2 Período y Población de estudio.	37
7.3 Criterios de selección.....	38
7.4 Tamaño de muestra. Tipo de muestreo.....	38
7.5 Definición de variables	39
8. ASPECTOS ÉTICOS	44
8.1 Recursos, financiamiento y factibilidad.	44
9. DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS	45
9.1 Método de recolección de datos	45
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	46

11. RESULTADOS.....	49
12. DISCUSIÓN	69
13. CONCLUSIONES	75
14. BIBLIOGRAFÍA	76
15. ANEXOS	81
15.1 Iconografía: aspectos clínicos	81
15.2 Imágenes radiológicas seriadas por paciente.....	85
15.3 Hojas de recolección de datos.....	100
15.4 Consentimiento informado.	102
15.5 Tablas de análisis de la bibliografía.....	103

RESUMEN

Antecedentes: El desarrollo de vitiligo en pacientes con melanoma condiciona un factor pronóstico favorable que aún es controversial. El objetivo de este estudio prospectivo longitudinal fue analizar la asociación entre el desarrollo de vitiligo y el tiempo de sobrevida en pacientes con melanoma estadio III C- IV.

Materiales y métodos: Se estudiaron 90 pacientes con melanoma estadio IIIC-IV; 45 pacientes con vitiligo y 45 pacientes sin vitiligo, de la Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología de México. Se compararon los tiempos de sobrevida de ambos grupos con la prueba de Log-Rank y de Wilcoxon. Se calculó el riesgo relativo (RR) mediante la densidad de incidencia de mortalidad por grupo.

Resultados: La media del tiempo de sobrevida de los pacientes con melanoma y vitiligo fue de 40.8 meses comparado con 19.8 meses de los pacientes sin vitiligo (Log-Rank 10.41 y Wilcoxon 13.03). El riesgo relativo de la densidad de incidencia de mortalidad fue de 0.67 (IC 95% 0.12-3.8), indicando un probable factor protector para fallecer más tardíamente en el grupo con vitiligo. El 64% de los pacientes con vitiligo lo desarrolló después del diagnóstico de melanoma. La mediana del tiempo de evolución del vitiligo fue 2 años (RIC 3.3 años); la topografía más frecuente fue la cabeza (53%), y el tipo de vitiligo que predominó fue el diseminado y del tipo B.

Conclusiones: En esta cohorte de pacientes el grupo con vitiligo tuvo un mayor tiempo de sobrevida a partir del diagnóstico de melanoma estadio IIIC-IV. Una de las limitantes del estudio fue el tamaño de muestra y el tiempo corto de seguimiento.

Palabras clave: melanoma, sobrevida, vitiligo

ANTECEDENTES

MELANOMA

Epidemiología

El cáncer es la primera causa de mortalidad a nivel mundial. En el año 2007, 7.9 millones de personas (13% de las defunciones totales a nivel mundial) murieron por causa de una neoplasia maligna; y se calcula que para el 2030 este número aumente llegando a 12 millones.

El cáncer de piel es la neoplasia maligna más frecuente en el mundo, quizás subdiagnosticada en nuestro país porque la mayoría de los casos no producen la muerte del paciente y no son reportados en nuestro sistema de salud. En México, el cáncer cutáneo ocupa el tercer lugar, precedido por el cáncer de mama y el cáncer de próstata según reportes del 2008 (y previamente por el cáncer cervicouterino y el cáncer de pulmón, en 2004).^{1,2}

El cáncer de piel se divide en: cáncer de piel no melanoma (CPNM; donde se encuentra el carcinoma basocelular y el epidermoide, principalmente) y melanoma.

El melanoma es una neoplasia originada de la transformación maligna de los melanocitos con importante potencial metastásico y quimio-resistencia.

A nivel mundial, de la totalidad de cáncer cutáneo, el melanoma representa el 4%, sin embargo, es responsable del 80% de muertes por cáncer de piel.

En México en el año 2000 se registraron 8, 102, 300 casos de cáncer, y de éstos, el 1.64% fueron melanoma.^{2,3}

En un estudio publicado en 2003 por el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) se reportaron 14 319 casos de cáncer de piel específicamente, de los cuales, el 9.02% fueron melanoma; presentando una incidencia de 1.01:100 000 habitantes, diagnosticado generalmente en estadios mayores a IIc, y describiendo una mortalidad de aproximadamente 0.4 por cada 100 000 habitantes.^{4,5,6}

La incidencia de melanoma ha tenido un crecimiento exponencial; en México se ha registrado un aumento del 500% en los últimos 30 años ⁶, y en Estados Unidos según *The National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) hubo un aumento del 619% de 1950 al año 2000. ⁷

En Estados Unidos, el riesgo de que un americano desarrollara melanoma invasor se estimó en 1:74 en el año 2000 y en 2010 fue de 1:60; mientras que el riesgo de desarrollar melanoma in situ fue de 1:32. ⁸

En orden decreciente, Australia y Nueva Zelanda son los países con mayor número de casos, aproximadamente 37.7:100 000 hombres y 29.4:100 000 mujeres; seguidos de Noruega, Estados Unidos de América con 6.4:100 000 hombres y 11.7:100 000 mujeres; Suecia, Francia, Alemania, Sudáfrica, Argentina, México y Brasil. ⁹

Factores de riesgo

Los factores de riesgo más importantes para desarrollar melanoma con un riesgo relativo de 35, son:

1. **Historia familiar de melanoma:** aproximadamente 6%-12% de los melanomas tienen una historia familiar de esta neoplasia
2. **Múltiples nevos benignos o atípicos:** principalmente más de 75 nevos melanocíticos adquiridos; nevos melanocíticos congénitos gigantes que tienen riesgo de melanoma en 5% - 8.5%; nevos atípicos o displásicos tienen riesgo de 6% en especial cuando son más de 50.
3. **Historia personal de melanoma:** incrementa 4-30% el riesgo de padecer otro melanoma.

Los factores de riesgo independientes para el desarrollo de melanoma son la **historia familiar de melanoma**, la **exposición a la radiación ultravioleta** (principalmente la relacionada a tres o más quemaduras solares antes de los 20 años de edad), **fototipo de piel I-II** (los fototipos claros tienen 10 veces más incidencia que la raza negra; y 7 veces más que la indígena o criolla de Latinoamérica), historia de **lesiones precancerosas** (como queratosis actínicas), y la **historia de trabajo al aire libre** por 3 años o más. La presencia de uno o dos de estos factores confieren un riesgo 3.5 veces mayor que la población general; y tres o más factores incrementan el riesgo hasta 20 veces.

Entre otros factores se encuentran la inmunosupresión (pacientes post trasplantados), la sensibilidad al sol, el sexo masculino, edad mayor a 50 años, y genodermatosis como xeroderma pigmentoso.^{10,11}

Vías de señalización y cambios moleculares en el desarrollo de melanoma

El melanoma como otros cánceres, es resultado de la acumulación de mutaciones en genes cruciales para la proliferación, diferenciación y muerte celular. Muchos de los polimorfismos genéticos son resultado de la interacción del factor genético (en melanomas familiares y en menor medida esporádicos) y ambiental (sensibilidad a la radiación ultravioleta principalmente).

Los factores que influyen el desarrollo y progresión de melanoma son múltiples y algunos poco comprendidos aún; éstos incluyen: la **iniciación del tumor** (mutaciones en genes, amplificación genética, ganancia o pérdida de cromosomas), **crecimiento** (pérdida del control del ciclo celular, factores de crecimiento, promoción de angiogénesis y neovascularización), **resistencia a la apoptosis** (inactivación de las vías de muerte celular, ganancia de factores de sobrevida y antiapoptóticos), **invasión y metástasis** (motilidad celular, moléculas de adhesión, enzimas proteolíticas) y **escape del sistema inmune**.

Las ciclinas son proteínas que regulan positivamente la progresión del ciclo celular; y las quinasas dependientes de ciclinas (CDK), son proteínas que fosforilan a las ciclinas y promueven su actividad.

El CDKN2A (inhibidor de la quinsa dependiente de ciclina 2A, situado en el cromosoma 9p21) es un gen supresor de tumores que evita la progresión del ciclo celular, y que está mutado en el 25-40% de los miembros de familias con susceptibilidad a melanoma. Este gen tiene varios exones: 1 alfa, 1 beta, 2 y 3.

El gen de CDKN2A actúa mediante la codificación de 2 proteínas: (Ver Fig.1)

1. p16 o INK4 (inhibidor de quinsa 4 A): se une e inhibe quinasas dependientes de ciclinas (CDK 4 y CDK 6); lo que resulta en una inhibición de la progresión celular a través de la fase G1 del ciclo celular. Mutaciones que desactiven o anulen la función de p16, provocarán que CDK 4/ciclina D fosforile a la proteína de retinoblastoma (gen supresor de tumores que normalmente detiene el ciclo celular en fase G1 – S) y la

inactiva mediante la liberación del factor de transcripción E2-F que promueve el ingreso a fase S obteniendo mayor proliferación celular.

2. p14^{ARF} : inhibidor del oncogén MDM2 (mouse double minute 2) el cual acelera la destrucción del gen supresor de tumores p53.

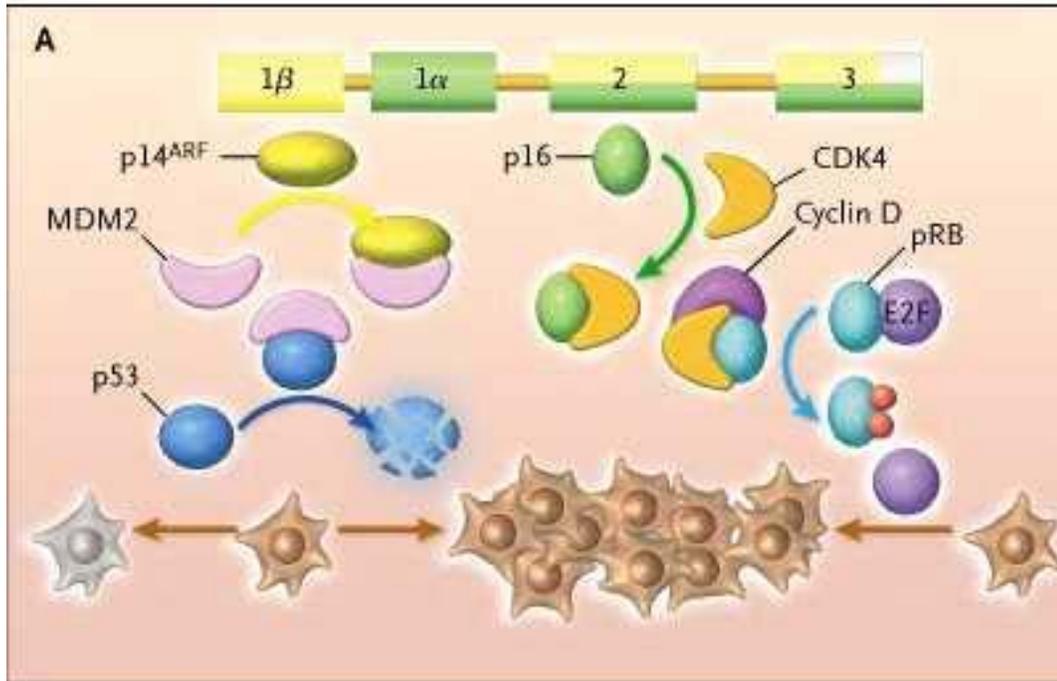


Fig.1. Vía de las Ciclinas y Kinasas dependientes de ciclinas (CDK) implicada en la carcinogénesis del melanoma. Tomada de: Kumar, Abbas, Fausto. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease 7th Ed. Elsevier Saunders, EUA, 2005

Existe la vía de señalización Ras-Raf-Mek-Erk, que regula el crecimiento, proliferación y diferenciación celular. Ras (codificado en el cromosoma 12 p 12.1) y Raf (en el cromosoma 3 p 25) son GTPasas ligadas a la membrana celular y corresponden a oncogenes que promueven la proliferación celular.

Estímulos activadores de Ras (que cambian guanosina 5 difosfato por guanosina 5 trifosfato) estimulan y activan Raf (a Raf, **b Raf** principalmente y c Raf), ésta activa a Mek y ésta a su vez activa a MAPK o Erk, todo esto hace que se amplifiquen dentro de las células, señales extracelulares de factores de crecimiento.

Las ERK-P, interactúan con **AKT** (proteína kinasa B o PKB), que genera **PIP 3** (fosfatidilinositol trifosfato, segundo mensajero en la fosforilación de AKT), el cual promueve la regulación a la alta del ciclo celular, crecimiento y proteínas de sobrevida vía factores de crecimiento como PDGF, NGF y el IGF-1; además las proteínas AKT, regulan a la alta **mTOR**, **S6K** y **NFκB** que contribuyen al crecimiento celular e inhibición de la apoptosis. ^{12, 13, 14}

Se han reportado mutaciones activadoras en N-Ras en el 15% de los melanomas esporádicos y mutaciones en el oncogén BRAF (de la familia de oncogenes RAF; codificado en el cromosoma 7 q 34) hasta en el 50%- 66% de los melanomas (melanomas primarios y metatásicos al igual que en nevos benignos). Las mutaciones reportadas en Ras y BRAF se presentan con mayor frecuencia en melanomas que aparecen en piel expuesta de forma intermitente a la luz solar (no así en pacientes con daño solar crónico, o que presentan melanomas en mucosas, o en topografía acral como palmas, plantas y subungueal).

En modelos animales, mutaciones en BRAF producen proliferación ectópica de melanocitos, y esto aunado a la inactivación del gen supresor de tumores p53, causan la transformación maligna de los melanocitos. ^{3, 8, 12, 15}

Otro gen supresor de tumores implicado en el desarrollo de melanoma esporádico principalmente, es el PTEN (Homólogo de tensina y fosfatasa; proteína citoplasmática codificada en el cromosoma 10 q 23), el cual estimula p27 y ésta inhibe CDK, por lo tanto las CDK no fosforilan al gen supresor de tumores Rb (retinoblastoma), y éste queda hipofosforilado y por lo tanto activo para detener el ciclo celular en fase G1-S.

Por otro lado, PTEN atenúa la señalización según una gran variedad de factores de crecimiento que usan PIP₃ (fosfatidilinositol fosfato) como segundo mensajero. De estar mutado PTEN, y al existir estos factores de crecimiento, aumenta PIP₃, y se estimula la proteína kinasa B (PKB o AKT), la cual fosforila e inactiva proteínas que suprimen el ciclo celular o estimulan apoptosis; aumentan la sobrevida celular mediante la inactivación del antagonista de Bcl-2 (factor antiapoptótico), incrementa la proliferación celular mediante un aumento

en la expresión de CCND1 (ciclina D1) y afecta genes del ciclo y sobrevida celular mediante la activación del factor de transcripción forkhead (FKHR).

PTEN se encuentra inactivo por distintas mutaciones en el 25-50% de los melanomas no familiares.

Una importante molécula de señalización en la migración y desarrollo de los melanocitos es Wnt5a, que actúa mediante la vía de receptor Frizzled-5. Sobreexpresión de Wnt5a/Frizzled-5 se asocia a un incremento en la motilidad celular e invasividad tumoral; y es encontrada en algunos melanomas.

En la vía Wnt- Frizzled-B-catenina, Wnt activa al receptor asociado a proteína G (Frizzled), el cual inactiva la kinasa GSK3 y ésta no puede efectuar la fosforilación y destrucción de la beta catenina en los proteosomas, por lo cual ésta se acumula en el citoplasma después de “deslindarse” de la E cadherina y se trasloca al núcleo donde se une a factores de transcripción LEF-TCF (lymphoid enhancer factor–T-cell factor) e incrementa la expresión de numerosos genes, incluyendo el factor de transcripción de microftalmia (MITF) importante en la sobrevida de los melanocitos y en las metaloproteinasas de matriz (principalmente la MMP-7) cruciales para la invasión celular.

Las cadherinas son glucoproteínas transmembrana dependientes de calcio, importantes en las uniones celulares e integridad de los tejidos mediante la formación de un complejo proteico intracelular que involucra beta catenina y filamentos de actina. Es importante mencionar que entre los cambios moleculares dentro de la progresión de un melanoma, se encuentra la pérdida de E cadherina (epitelial) y la expresión aumentada de una N cadherina aberrante (N-neural; encontrada también en la dermis) en la fase de crecimiento vertical y promoción de metástasis, así como la acumulación de beta catenina, lo que traduce principalmente, la sobrevida aumentada de las células de melanoma.

Otra vía de señalización en melanoma, la vía JAK/Stat, puede ser activada por citocinas como por factores de crecimiento como EGF (factor de crecimiento epidérmico). JAK (Janus Kinasa), es una tirocina kinasa que fosforila proteínas STAT localizadas en la membrana plasmática; estas proteínas ya

fosforiladas, se transfieren al núcleo donde activan genes de transcripción que inhiben apoptosis y promueven angiogénesis.¹² (Ver Fig.2)

Otros genes implicados en el desarrollo de melanoma son:

- El Gen MITF (gen de microftalmia):

Expresión y fosforilación incrementada de este factor, estimula la transcripción de la tirosinasa (TYR), proteína 1 relacionada a la tirosinasa (TYR1P), y dopacromo tautomerasa (lo cual aumenta la producción de melanina); regula la transcripción de genes como melan-A y melastatina 1 (TRPM1) como marcadores tumorales de melanoma; así como la transcripción de inhibidores de kinasa 4 A (INK4A), y aumento de BCL-2 que suprime la apoptosis.

MITF se ha relacionado con melanomas que tienen pobre pronóstico y una alta tasa de resistencia a quimioterapia.

- El receptor de melanocortina 1 (MC1R):

Mutaciones en este receptor contribuyen al fototipo de riesgo (cabello pelirrojo, piel clara). La estimulación de MC1R por la hormona estimulante de melanocitos alfa (alfa MSH), también aumenta la expresión de MITF.

- Genes de xeroderma pigmentoso:

Normalmente los genes implicados en el xeroderma pigmentoso (xenodermatosis autosómica recesiva) involucran siete proteínas que ayudan a la “reparación de DNA por escisión de nucleótidos” (llamadas proteínas NER). Defectos hereditarios en estos genes aumentan mutaciones en genes de reparación de DNA y carcinogénesis, y aumentan 600-1000 veces el riesgo de cáncer de piel como melanoma.

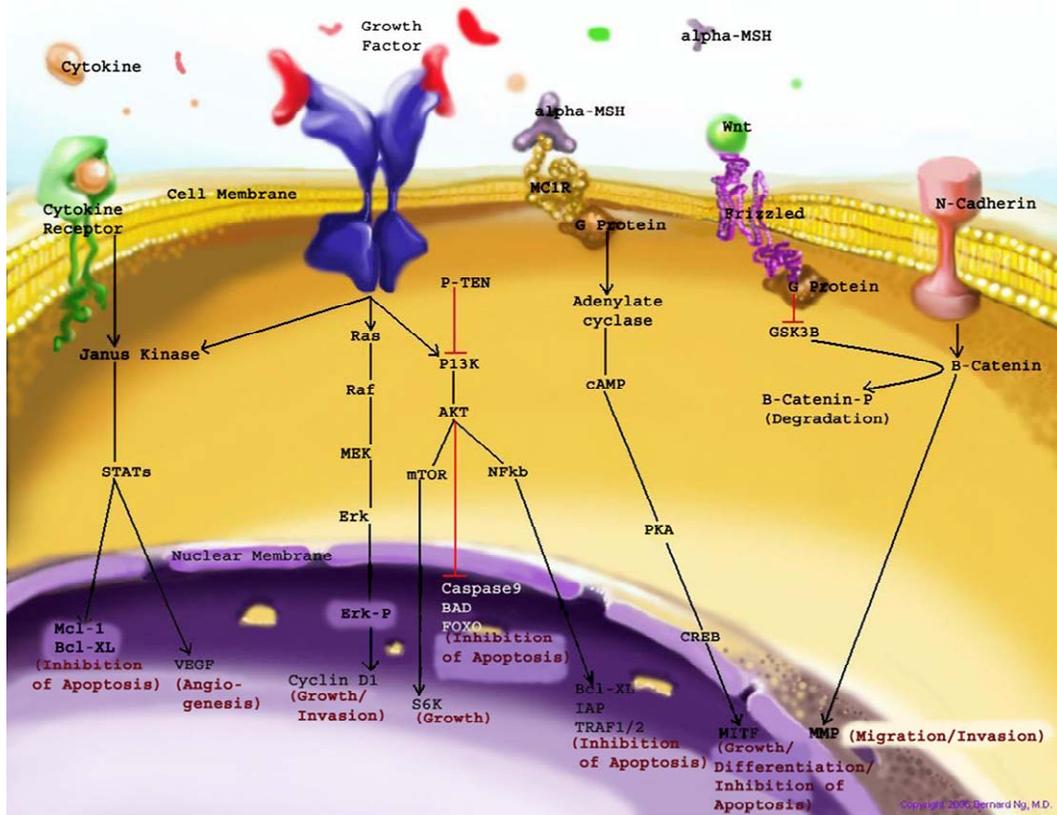


Fig. 2. Vías de señalización que intervienen en la diferenciación, sobrevida y función de los melanocitos, que al estar mutadas activan señales implicadas en el desarrollo de melanoma. 1. RAS y RAF (GTPasas que funcionan como oncogenes) ligados a la membrana celular. 2. PTEN (gen supresor de tumores) que actúa inhibiendo ciclinas por medio de p27 y dejando actuar al gen Rb; además de atenuar señales y factores de crecimiento. 3. MC1R y MITF que aumentan la transcripción de enzimas como TYR y factores antiapoptóticos. 4. Complejo “ligando Wnt” y “receptor Frizzled” transmembrana involucrados en las señales nucleares que activan MITF y MMP. 5. Complejo JAK kinasa que activa proteínas STAT y que envía señales nucleares antiapoptóticas y de angiogénesis.

Tomado del artículo: Melanocyte Receptors: Clinical Implications and Therapeutic Relevance. Dermatol Clin 25 (2007): 541-557.

Existe un modelo molecular de la progresión de melanoma, también llamado modelo de Clark, que describe los cambios histológicos y moleculares, así como las mutaciones en genes implicados en cada etapa de evolución del tumor. (Ver Fig. 3)

Se sugieren cinco estadios de transformación maligna y progresión tumoral:

1. Nevos melanocíticos benignos. Pueden presentarse en esta etapa mutaciones de BRAF o de la vía de señalización MAPK.
2. Nevos atípicos: clínicamente las lesiones son asimétricas, con bordes irregulares o mal definidos, con un color de pigmentación no homogéneo, y diámetro mayor de 6 mm. Histológicamente existe desarrollo de atipia y células displásicas. Existen alteraciones en los genes supresores de tumores CDKN2A (inhibidor de la kinasa dependiente de ciclina 2 A) y en el PTEN (Homólogo de tensina y fosfatasa).
3. Fase de crecimiento radial: se caracteriza por proliferación de células atípicas dentro de la epidermis con invasión de dermis papilar por algunas células que proliferan autónomamente, más no en forma de agregación. Las células en esta fase presentan E-cadherina, que impide que las células migren más allá de la epidermis. Existe un aumento en las ciclinas. Quizás aquí los melanomas no pueden producir metástasis.
4. Fase de crecimiento vertical: las células tienen un crecimiento de agregación en nidos invadiendo la dermis y tejido celular subcutáneo. Se pierde la E cadherina y expresan N cadherina, favoreciendo la diseminación del tumor. Se presentan cambios notables en el control de la adhesión celular, así como en la expresión de genes que correlacionan con propensión a metástasis de los cuales aún se desconoce mucho en cuanto a sus vías de señalización.
5. Melanoma metastásico: las células de melanoma se diseminan a otras regiones de piel y a otros órganos, formando focos metastásicos.

Se considera que el paso crucial en la progresión tumoral es la evolución del crecimiento radial a la fase de crecimiento vertical.^{3, 15}

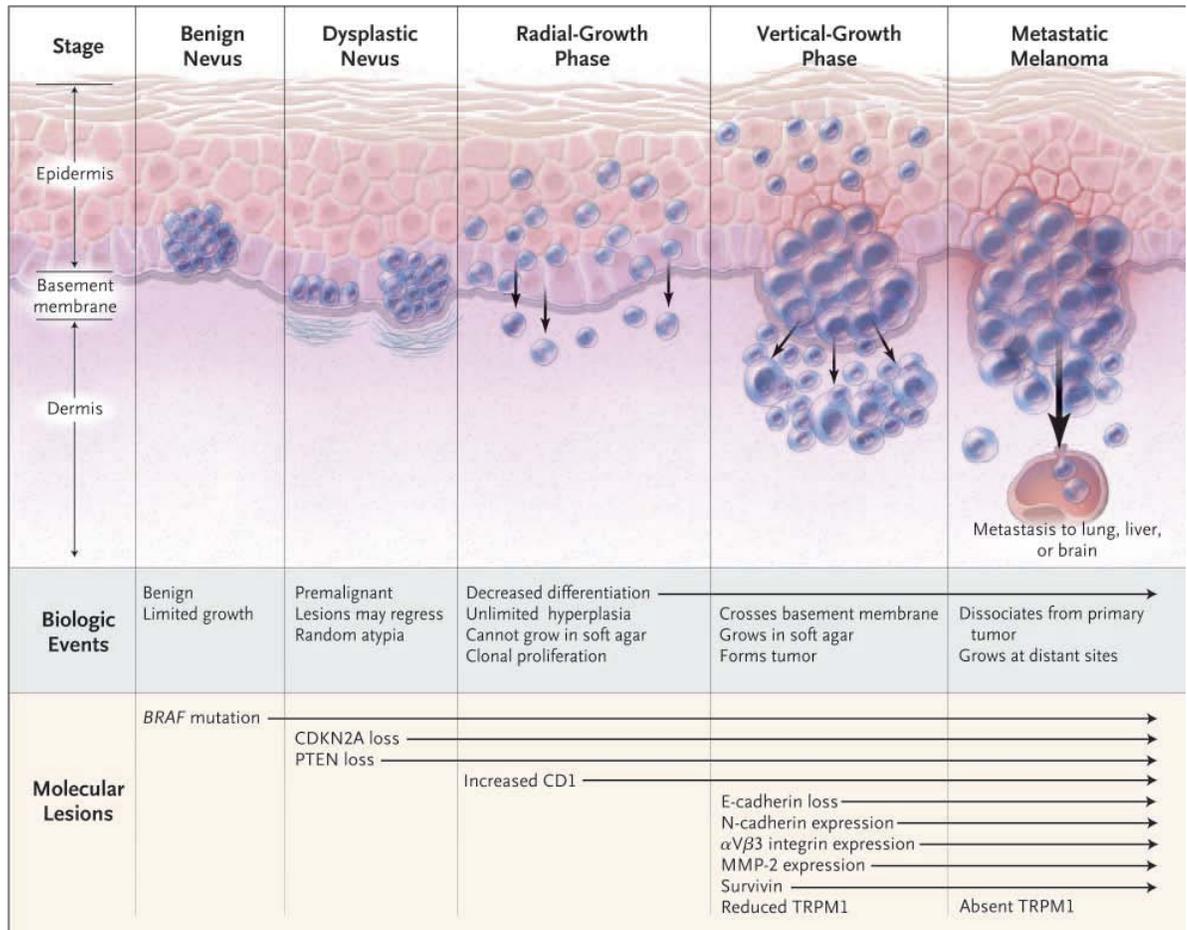


Figura 3. Progresión de melanoma. Modelo Clark. Tomada del artículo: Melanoma. Review Article. Miller, Arlo y Mihm Martin. NEJM 2006.

Tipos de melanoma

Se describen cuatro subtipos principales de melanoma:

- Extensión superficial
- Nodular
- Melanoma lentigo maligno
- Acral lentiginoso

El tipo más frecuente en México es el acral lentiginoso y pertenece a uno de los subtipos más agresivo y con peor pronóstico.¹⁶

El melanoma más frecuente en raza blanca es el de diseminación superficial, seguido del nodular.

Existen otros menos frecuentes como: desmoplásico, mucoso, subungueal, nevoide, spitzoide, metaplásico, de células globosas, mixoide, con células en anillo de sello, rabdoide, nevo azul maligno, entre otros. (Ver Tabla 1)

SUBTIPO	OBSERVACIONES
Melanoma extensión superficial 	Es el más frecuente: 70% (En México poco frecuente: 9%) 4ª-5ª Hombres: espalda Mujeres: Miembros inferiores. Asociado a nevos preexistentes
Melanoma nodular 	2º más frecuente en blancos 15-30%. 53 años. Tronco Rápida evolución. Surge en Semanas –Meses No fase radial. 5% amelanótico
Lentigo maligno 	Sólo 3% relacionado a nevos (es el que menos se relaciona) Tiene la más alta asociación con melanoma desmoplásico Progresión LM (lentigo maligno) → MLM (lentigo maligno melanoma): (5 a 15 años) riesgo acumulado de 4.7% a los 45 años y de 2.2% a los 65 años LM: in situ. Fase radial larga. Semeja "peca-mácula" sobre piel fotodañada
Melanoma Léntigo maligno	Cara (nariz, mejillas), dorso manos, piernas
Melanoma acral lentiginoso 	Es el más frecuente en México. Agresivo y con pobre pronóstico Raza blanca 2-8%. 65 años Planta-Palma-Subungueal Sg. Hutchinson: pigmento en el pliegue ungueal posterior Subungueal amelanótico: 20%
Otras: Desmoplásico	GRAN malignidad. 6ª-7ª. Masculino 2:1 Cabeza y cuello 50% amelanótico; 50% asociado a LM Neurotropismo*
Mucoso	Conjuntiva, intranasal, sinusal, cavidad oral, vulvar, anorectal, uretral.
Nevoide	Semeja nevo benigno por simetría (OJO: joven, lesión >1 cm, aspecto de pápula-nódulo)
Spitzoide	Clínica e histopatológicamente: parecido a nevo de Spitz Más grande, asimétrico, color irregular. >1 cm, espesor 2 mm, mitosis numerosas**
Otros raros: Metaplásicos, células globosas, células en anillo de sello, mixoide, rabdoide, nevo azul maligno.	

Tabla 1. Subtipos de melanoma. Tomado de : Wolff, Goldsmith, Katz, Gilchrest, Paller and Leffell. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. Editorial Panamericana. 2009. Séptima edición. Tomo 2: página 1134- 1156

Estadificación

El único sistema de clasificación aceptado internacionalmente es el de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) actualizado en 2009. (Ver Tabla 2 y 3)

Dentro de las actualizaciones se incluye el índice mitótico (número de mitosis por milímetro cuadrado; analizando 5 campos microscópicos de gran aumento a 40x) el cual reemplaza al nivel de invasión de Clark en melanomas localizados.

Además se incluye la detección por inmunohistoquímica de metástasis ganglionares (micrometástasis), requiriendo de al menos un marcador (HMB-45, Melan-A, MART-1) a menos que el diagnóstico celular morfológico esté presente y no haya duda histológica.¹⁷

Clasificación T	Espesor mm	Estado de ulceración
TX	Tumor primario no localizado	
T0	Sin evidencia de tumor primario	
Tis	Melanoma in situ	
T 1	Menor o igual 1 mm	a. Sin ulceración b. Con ulceración ó nivel IV/V T2
T 2	1.01-2 mm	a. sin ulceración b. con ulceración
T 3	2.01-4 mm	a. sin ulceración b. con ulceración
T 4	>4 mm	a. sin ulceración b. con ulceración
Clasificación N	No ganglios metastásicos	Masa Metastásica ganglionar
NX	Ganglios no localizados	
N0	Sin evidencia de metástasis a ganglios	
N 1	1	a. Micrometástasis (después de linfadenectomía) b. Macrometástasis (clínicamente, confirmadas por linfadenectomía)
N 2	2-3	a. Micrometástasis (después de linfadenectomía) b. Macrometástasis (clínicamente, confirmadas por linfadenectomía) c. Metástasis en tránsito/satélite sin ganglios metastásicos
N 3	4 o más; o ganglios adheridos; o metástasis en tránsito /satélite con ganglios; o ganglios metastásicos	
Clasificación M	Localización	Deshidrogenasa láctica (DHL)
MX	Metástasis a distancia no localizadas	
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia	
M1a	En piel alejada, TCS o ganglios	Normal
M1b	Pulmón	Normal
M1c	Resto de vísceras Cualquier metástasis a distancia	Normal Elevada

Tabla 2. Clasificación TNM para Melanoma. Tomado de Balch Charles, Gershenwald Jeffrey, Soong Seng et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. J Clin Oncol, 2009. 27:6199-6206.

	Estadio	TNM	Sobrevida (%)			
			1 año	2 años	5 años	10 años
	0	M in situ (epidermis)				
Localizada	IA 14.2%	T1a	99.7	99	95.3 (90)	87.9 (89)
	IB 4.9%	T1b	99.8	98.7	90.9	83.1
		T2a	99.5	97.3	89 (82)	79.2 (78)
	IIA 4.5%	T2b	98.2	92.9	77.4	64.4
		T3a	98.7	94.3	78.7 (55)	63.8 (48)
	IIB 8.4%	T3b	95.1	84.8	63	50.8
		T4a	94.8	88.6	67.4 (50)	53.9 (40)
IIC 18.2 %	T4b	89.9	70.7	45.1 (48)	32.3 (37)	
Regional	IIIA 4.7%	N1a	95.9	88	69.5	63
		N2a sin ulceración	93	82.7	63.3 (30)	59.6 (24)
	IIIB 5.1%	N1a	93.3	75	52.8	37.8
		N2a (con úlcera)	92	81	49.6	35.9
		N1b	88.5	78.5	59	47.7
		N2b	76.8	65.6	46.3 (28)	39.2 (20)
		N2c (sin úlcera)				
	IIIC 24.7%	N1b	77.9	54.2	29	24.4
		N2b con ulceración	74.3	44.1	24	15
		N2c				
Metastásica a distancia	IV 14.2 %	N3	71	49.8	26.7 (20)	18.4 (7)
		M1a	59.3	36.7	18.8	15.7
		M1b	57	23.1	6.7	2.5
		M1c	40.6	23.6	9.5 (2)	6 (0)

%; Porcentaje de presentación de melanoma en México según el estadio.

() : Porcentaje de sobrevida en México según estadio de la enfermedad.

Tabla 3. Estadios de melanoma, Clasificación TNM y Sobrevida. Adaptado de De Balch CM et al. Final versión of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol 19: 3635, 2001. Primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma. Gaceta Mexicana de Oncología. Sociedad Mexicana de Oncología A.C. Volumen 4, Suplemento 2, 2005.

Diagnóstico

La detección temprana es la única acción que verdaderamente impacta en la sobrevida de los pacientes con melanoma, pues es en el estadio 0 (melanoma in situ) cuando éste es curable.

La sospecha clínica en el diagnóstico de melanoma tiene una sensibilidad que oscila entre el 47% hasta el 85% en ojos expertos.

Desde el año 1985 se elaboró el acrónimo ABCD para el estudio de las lesiones pigmentadas y sospecha de melanoma, valorando:

A: asimetría, B: bordes, C: color, D: diámetro mayor a 6 mm, E: agregado posteriormente para describir la evolución o elevación de las lesiones.

La dermatoscopia se ha utilizado en el diagnóstico clínico de melanoma logrando una sensibilidad de hasta el 92%. El método de dos etapas es el procedimiento dermatoscópico más aceptado, utilizando el análisis de patrones, el método ABCD de Stolz, Método de Menzies o Lista de los 7 puntos de Argenziano para aproximar la sospecha de malignidad en la lesión, posterior a la determinación del origen melanocítico o no melanocítico de la lesión.¹⁸
(Ver Fig. 4, 5, 6 y 7)

ANÁLISIS DE PATRONES

Retículo pigmentado prominente o atípico
Puntos y glóbulos de pigmento irregulares
Proyecciones irregulares
Velo azul gris o azul blanquecino
Áreas desestructuradas
Áreas de regresión
Estructuras vasculares asociadas a malignidad

Fig. 4 Análisis de patrones.

Criterio dermatoscópico	Puntuación	Factor de corrección
Asimetría	0 a 2	X 1.3
Bordes	0 a 8	X 0.1
Color	1 a 6	X 0.5
Estructuras dermatoscópicas	1 a 5	X 0.5
TDS: Índice		
< 4.75 Benigna	4.8 – 5.45 Sospechosa	> 5.45 Maligna
Criterios adicionales		
Vascularización	Regresión	Pseudópodos

Fig. 5 Método ABCD de Stolz

Criterios negativos: (no se deben presentar)
Simetría
Monocromía
Criterios positivos: (se presenta al menos uno)
Velo azul gris o azul blanquecino
Despigmentación pseudocicatrizal
Múltiples colores (más de cinco)
Retículo pigmentado prominente
Pseudópodos
Proyecciones radiales
Múltiples puntos marrones
Puntos o glóbulos negros periféricos / Múltiples puntos azul-gris

Fig. 6 Método de Menzies

Criterio dermatoscópico	Puntuación máxima
CRITERIOS MAYORES	
Retículo pigmentado atípico	2
Velo azul- blauecino	2
Patrón vascular atípico	2
CRITERIOS MENORES	
Proyecciones irregulares	1
Puntos o glóbulos irregulares	1
Estructuras de regresión	1
PUNTUACIÓN TOTAL	
< 3	>3
Benigna	Maligna

Fig. 7 Lista de los 7 puntos de Argenziano

Sin embargo, es el estudio histopatológico el necesario para confirmar el diagnóstico. La biopsia de melanoma puede ser excisional en lesiones menores de 2 cm que permitan un cierre directo, dando un margen inicial de 1-2 mm, siempre siguiendo el eje y drenaje linfático de la extremidad. La biopsia incisional en lesiones pigmentadas de mayor tamaño o que requieren de una cirugía mayor para su reparación quirúrgica, deberá realizarse de la zona más elevada o más pigmentada, siguiendo igualmente el drenaje linfático de la región.

- El reporte histopatológico idealmente deberá describir los siguientes aspectos: Patrón de crecimiento, subtipo histológico, índice de Breslow / nivel de invasión (Clark), ulceración, índice mitótico, microsateletosis, invasión vascular, infiltración linfocitaria (TILs), regresión, fibroplasia, neurotropismo, y si existe la presencia de otras lesiones melanocíticas.

Tratamiento

El único tratamiento que ha demostrado mayor efectividad en la sobrevida, es la resección quirúrgica en etapa temprana (melanoma in situ o delgado, menor de 1 mm de grosor), con tasas de sobrevida a 5 y 10 años de 93% y 85% respectivamente. Sin embargo, en México es raro que un paciente acuda a consulta y sea diagnosticado en esta etapa de la enfermedad, la mayoría son vistos en estadios de enfermedad regional o metastásica donde los tratamientos que existen generalmente favorecen a menos del 20% de los pacientes; reportándose en estadio II una sobrevida a 5 años del 68%, mientras que en estadio IV del 11%.

El manejo adecuado de la lesión primaria de melanoma es primordial debido a que ésta es la responsable de la secuencia metastásica a través del drenaje linfático o del sistema vascular. Hasta la fecha se encuentra en debate el impacto de los márgenes en la resección de la lesión primaria de melanoma, pues no se ha comprobado que éstos repercutan en la sobrevida global.

Diversos estudios, cada uno evaluando distintos márgenes y grupos de población de riesgo, han comparado resecciones amplias versus reducidas. En 1991 un estudio publicado por la OMS¹⁹ de 612 pacientes con melanomas con Breslow menor de 2 mm, en tronco y extremidades excluyendo dedos, comparó márgenes de 1 cm vs 3 cm siguiéndolos a 7.5 años; Karakousis y Balch²⁰ en el Intergrupo de melanoma en 1996, estudiaron 470 pacientes con melanomas con Breslow 1mm-4mm en tronco y extremidades proximales, comparando márgenes de 2 cm vs 4 cm dándoles un seguimiento de 7.6 años; y un estudio Sueco²¹ del año 2000, con 989 pacientes con melanomas con Breslow 0.8 mm-2 mm en tronco y extremidades (excluyendo palmas y plantas), comparó márgenes de 2 cm y 5 cm, siguiendo la evolución de los pacientes a 11 años. Ninguno de estos estudios mostró una diferencia significativa en la supervivencia y control local de la enfermedad.

Los márgenes realizados en el InCan, de acuerdo a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud y de los grupos de estudio holandés e inglés, son:

Breslow	Margen
In situ	0.5 cm
< 1 mm	1 cm
1-2 mm	
2-4 mm	2 cm
>4mm	

Después de haber abordado la lesión primaria, se debe determinar el estado ganglionar de acuerdo a si el paciente clínicamente tiene ganglios palpables o no. En la Clínica de melanoma del InCan los pacientes con metástasis ganglionares al diagnóstico de melanoma representan el 25%, mientras que lo reportado en la AJCC es del 3.8%.^{6, 22}

Enfermedad linfática clínicamente: en estos pacientes se busca confirmar la extensión de la enfermedad con histopatología. La biopsia- aspiración con aguja fina es de gran utilidad. Posteriormente se realiza la disección ganglionar correspondiente.

Sin enfermedad linfática clínicamente: en estos casos donde el nivel de Breslow es mayor de 1 mm o bien menor de 1 mm pero que presenten: ulceración, Clark IV y V, datos de regresión, biopsia por rasurado, o incongruencia clínica con el Breslow informado, es de suma importancia el ganglio centinela (GC: definido como el primer ganglio o grupo de ganglios que reciben el drenaje aferente de un tumor; es el ganglio o ganglios azules, calientes, con radiactividad mayor al 10% del ganglio más caliente). Estos ganglios deberán ser analizados con hematoxilina –eosina y al menos un

marcador inmunohistoquímico (HMB-45, Melan A o proteína S-100). Si el GC es negativo el paciente quedará en observación; y si es positivo se incluirá en un tratamiento sistémico adyuvante y disección complementaria de la región afectada.²³

Aproximadamente el 5%-18% de los pacientes con melanoma de alto riesgo (Breslow mayor de 2 mm, ulcerados, ganglios positivos o recurrentes) y el 18%-23% de los pacientes con GC positivo, desarrollarán lesiones en tránsito en su evolución.

En el abordaje terapéutico de pacientes con melanoma localmente avanzado (que pone en riesgo la preservación de la extremidad) se debe evaluar si el paciente presenta un melanoma recurrente (primera recurrencia o varias pero con períodos libres de enfermedad prolongados) o bien que presente menos de 3 lesiones satélite o en tránsito, siendo así se tratará mediante resección quirúrgica; en casos donde sean más de tres lesiones satélite, períodos libres de enfermedad limítrofes y re-recurrencias, se valorará el beneficio de la perfusión aislada de la extremidad (PAE) donde se alcanzan 20-30 veces más concentraciones de quimioterapéuticos que por vía sistémica en tumores de las extremidades, tratando de evitar amputaciones, con respuestas del 65% al 100%. El tratamiento estándar utilizado en este tipo de terapia es el melfalán (combinado con factor de necrosis tumoral, diferentes grados de hipertermia o interferón gamma).

En los pacientes con Breslow mayores de 1.5 mm puede emplearse la PAE con el fin de disminuir las recaídas locales (de 6.6% a 3.3%) y disminuir las metástasis regionales (16.7% a 12.6%).

El tratamiento adyuvante con interferón puede emplearse en pacientes con riesgo alto de metástasis a distancia, por ejemplo los pacientes con afectación ganglionar (factor responsable de la alta mortalidad) pues se reporta que entre 30%-50% de pacientes estadio IIB y IIC y entre 40% -70% estadio III, recurren y finalmente mueren dentro de los primeros 5 años posteriores a la cirugía.

La cirugía y la radioterapia son las terapias que hasta ahora alcanzan un mayor control local de la enfermedad; pacientes con un solo sitio de metástasis, períodos largos de remisión, sin metástasis viscerales, son los candidatos para estos tratamientos.

Actualmente se considera que los tratamientos en enfermedad metastásica son paliativos, pues ninguno ha demostrado mejorar la supervivencia a largo plazo.

Las metástasis cerebrales son frecuentes (después de tejido celular subcutáneo y ganglios linfáticos) y generalmente son múltiples; sin tratarse hay una mortalidad alta en 3-4 semanas; si las metástasis son accesibles pueden beneficiarse de la cirugía o bien de la radioterapia con o sin temozolomida.

Diferentes esquemas de quimioterapia y bioquimioterapia (inmunoterapia + quimioterapia convencional) se han empleado, todos hasta la fecha, con resultados solo a corto plazo. Los más usados son :

BOLD (bleomicina, vincristina, CCNU- lomustina, DTIC- dacarbacina): respuestas del 9-40%

CVD (cisplatino, vinblastina y DTIC- dacarbacina): respuestas del 24-45%

CBDT o Darmouth (cisplatino, BCNU- carmustina, DTIC- dacarbacina y tamoxifeno): respuestas del 13-55%.

La dacarbacina (DTIC; dimetil-triazeno-imidazol carboxamida) sola tiene una respuesta objetiva del 5-28%, mientras las poliquimioterapias oscilan entre el 12-36%, por lo que estadísticamente no hay significancia en cuanto a la mejoría.²⁴ Como monodroga la dacarbacina es la más efectiva (25% de respuesta aunque a corto plazo, de 3 - 6 meses; solo 1-2% a largo plazo); la temozolomida recientemente se ha comparado con dacarbacina logrado respuestas muy similares (supervivencia de 7.7 meses con dacarbacina y 6.4 meses con temozolomida) aunque con mejores resultados de temozolomida en afectación a sistema nervioso central.²⁵

El tamoxifeno es un agente poco usado; se ha empleado en melanoma debido a que este tumor posee algunos receptores estrogénicos y por el mecanismo de inhibir la angiogénesis e inducir apoptosis; el único estudio que demostró mejoría fue el de Cocconi y colaboradores quienes compararon dacarbacina sola vs dacarbacina con tamoxifeno (respuesta global de 12% vs 28%).²⁶

Bioquimioterapia

Los más utilizados son el interferón alfa y la interleucina 2, combinados con quimioterapia. En 1998 el ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) realizó

un estudio comparando dacarbacina sola, dacarbacina más tamoxifeno, dacarbacina más interferón y dacarbacina con tamoxifeno y con interferón; sin ventaja para ningún brazo comparado con dacarbacina sola (respuesta global 18%, mediana de supervivencia de 9.1 meses).²⁷

Otro esquema utilizado es el cisplatino más interleucina 2, con índices de respuesta del 50% y supervivencia media de 11-12 meses (con respuesta completa de aproximadamente 10-20% a 2 años).

Aunque algunos estudios demuestran aparentemente mejores resultados, deben tomarse con cautela pues en la mayoría de los estudios no se logra un beneficio comparado con dacarbacina, además del alto costo y la toxicidad cardiopulmonar de los agentes ya comentados.²⁸

Factores Pronósticos y Sobrevida en melanoma

Los factores pronósticos que impactan directamente en la sobrevida de pacientes con melanoma localizado (estadio I y II) son:

El grosor tumoral o Breslow: es el factor pronóstico más importante. En la base de datos analizada en 2008 por la AJCC (American Joint Committee on Cancer), el grosor tumoral aumentado, incrementó de forma significativa la mortalidad a 5 y 10 años de los pacientes; 11, 841 pacientes con melanoma en T1 (menor o igual a 1 mm) tuvieron una sobrevida a 10 años de 92%; en los 8 046 pacientes en T2 (1 mm-2mm) fue de 80%; en los 5291 pacientes en T3 (2.01 mm-4 mm) fue de 63% y en los 2461 pacientes en T4 (mayor de 4 mm) fue de 50%, con una p de 0.0001.

La ulceración: se ha comprobado que la sobrevida disminuye si el tumor presenta ulceración, y que los tumores ulcerados en una categoría T determinada, tienen una sobrevida equivalente a la de un tumor no ulcerado, de la siguiente categoría T. Es decir, un tumor T2b ulcerado tiene una sobrevida de 82%, similar a la de un T3a no ulcerado de 79%; y un tumor T3b ulcerado tiene una SV (sobrevida) similar a la de un T4a no ulcerado (68% vs 71% respectivamente).

El número de mitosis: esta fue una de las diferencias incluidas en la nueva estadificación de la AJCC de 2009 (reemplazando al nivel de invasión de Clark para melanomas localizados) considerado como un factor pronóstico independiente. En un análisis de 10 233 pacientes con melanoma localizado, el índice mitótico fue el segundo factor pronóstico para sobrevida más importante después del grosor tumoral (con una $p= 0.0001$); un índice mitótico mayor o igual a $1/\text{mm}^2$ disminuyen la sobrevida de forma significativa.

En melanomas en estadio IV, la deshidrogenasa láctica sérica (DHL) es un factor pronóstico independiente de sobrevida; cuando la DHL se encuentra dentro de parámetros normales, la sobrevida es de 65% y 40% a los 1 y 2 años respectivamente; mientras que cuando está elevada, la sobrevida es de 32% y 18% respectivamente.

En la más reciente revisión de 2009 por la AJCC, la sobrevida a 5 años fue de 70% para los pacientes con estadiaje T1-4 N1a M0 (que pertenecen al estadio III A), y de 39% para los pacientes con estadio T1-4 N3 M0 (que pertenecen al estadio III C); y en general se describe una sobrevida a 5 años de 78%, 59% y 40% para los pacientes con melanoma estadio III A, B y C respectivamente. Así mismo, se estudió la sobrevida a 1 año de 7972 pacientes con melanoma en estadio IV, y fue de 62% para M1a, 53% para M1b y 33% para M1c. ¹⁷

Existen otros factores pronósticos no incluidos en la AJCC pero que en diversos estudios se ha observado que impactan en la sobrevida. Entre estos se encuentra:

Género: las mujeres muestran un beneficio en la sobrevida a 5 y 10 años entre el 10-20% comparado con los hombres (después de los 65 años las curvas tienden a ser similares); quizás un factor implicado sea la presencia de melanomas más delgados y en localización a extremidades en mujeres, a diferencia de los hombres que presentan melanomas más gruesos y en topografía de peor pronóstico (tronco). ^{29, 30, 31, 32}

Localización: se considera factor pronóstico independiente. Topográficamente, el melanoma localizado tiene una sobrevida a 10 años de 90% cuando se sitúa en extremidades (excepto manos y pies); versus el 70% en la topografía axial (tronco); probablemente estas diferencias se deban al drenaje linfático que en

tronco puede extenderse a axilas, región inguinal, mediastino y ganglios para-aórticos.

Edad: algunos estudios lo consideran también factor pronóstico independiente. A edad más avanzada se ha observado mayor grosor tumoral, presencia de ulceración y agresividad.²²

Otras áreas de mal pronóstico en orden decreciente son : piel cabelluda, cuello, espalda y cara posterior de brazos.

VITILIGO

El vitiligo es una dermatosis melanocitopénica adquirida caracterizada por manchas acrómicas de límites bien definidos. En México ocupa el 3-5% de la consulta dermatológica; afecta por igual a hombres y mujeres y en el 50% de los pacientes se presenta antes de los 20 años de edad. Se consideran factores desencadenantes: infecciones virales, enfermedades en general, luz ultravioleta, trauma físico, estrés, entre otras. Cuando aparece después de los 40 años de edad se considera marcador de enfermedad sistémica en el 50% de los casos.^{33, 34}

Existen diferentes teorías que intentan sustentar la fisiopatología de este padecimiento:

Inmunológica: hasta ahora la teoría más aceptada y sustentada científicamente. Se han descrito numerosos casos de pacientes con melanoma que desarrollan acromia a la par de la regresión tumoral; así como pacientes que después de ser trasplantados de médula ósea presentan resolución de las lesiones de vitiligo.³³

En muestras sanguíneas de pacientes con vitiligo se ha encontrado la evidencia de anticuerpos antitirosinasa, anticuerpos contra proteínas de pigmento de la superficie celular y citoplasmáticas; además en la piel sana perilesional a la mancha acrómica, suelen encontrarse linfocitos T CD8, CD4, IL2, IL 6 (que inhibe proliferación de melanocitos), INF gamma (promueve apoptosis de melanocitos) y TNF alfa (inhibe proliferación de melanocitos y

promueve su apoptosis). Muchos de estos hallazgos moleculares son encontrados en pacientes con melanoma y vitiligo.

Otras teorías descritas: genética (aproximadamente 30% de los pacientes con vitiligo tienen antecedentes heredofamiliares; pacientes con familiares de primer grado con vitiligo tienen 7-10 veces más riesgo de desarrollarlo); teoría neurohumoral, de autotoxicidad, teoría bioquímica y la psicológica.

El vitiligo se clasifica de acuerdo a la extensión según la Escuela Mexicana de Dermatología: localizado (un solo segmento corporal), diseminado (dos o más segmentos corporales pero menos del 75% de superficie corporal) o generalizado (igual o mayor del 75% de superficie corporal). Otra clasificación es la de Koga en tipo A (topografía no sigue un dermatoma, curso progresivo, se relaciona a nevo de halo, fenómeno de Koebner y enfermedades autoinmunes; el 50% ocurre en menores de 20 años, y es tres veces más frecuente que el tipo B), y el tipo B (topográficamente sigue un dermatoma-zosteoiforme-, rápida diseminación en aproximadamente 1 año, y no se relaciona con nevo de halo, fenómeno de Koebner o enfermedades autoinmunes). Existe la clasificación sajona que lo divide en: localizado (focal y segmentario), generalizado, mixto y universal (mayor al 50% de superficie corporal); y la clasificación de Nordlund: localizado (focal, segmentario, de mucosas), generalizado (acrofacial, vulgar y mixto) y universal (más del 80% de superficie corporal afectada).

El diagnóstico de vitiligo es clínico. En su evolución los pacientes alternan con períodos de estabilidad y recurrencias. La piedra angular en el tratamiento de las lesiones siguen siendo los esteroides tópicos por inhibir la acción reactiva de los linfocitos T bloqueando el calcio intracelular y causando apoptosis.

RELACIÓN ENTRE VITILIGO Y MELANOMA

El vitiligo se ha postulado recientemente, después de numerosos estudios y observaciones, como un factor pronóstico favorable independiente en melanomas en estadio III y IV.

La asociación entre melanoma maligno y vitiligo es el prototipo de ejemplo para describir la relación que existe entre inmunidad antitumoral y autoinmunidad. Desde hace aproximadamente cincuenta años se tienen reportes de pacientes con melanoma maligno en los cuales se ha observado un fenómeno de regresión tumoral y presentación concomitante de lesiones similares a vitiligo, que condicionan de una forma incierta y poco clara, un factor pronóstico favorable en la evolución de la enfermedad maligna metastásica.

En 1983 Nordlund y colaboradores³⁵ estudiaron de forma retrospectiva a 51 pacientes con melanoma en estadio I-III y vitiligo (21 en estadio I, 29 en estadio II y 1 en estadio III), de los cuales 33 pacientes tuvieron una supervivencia a 5 años y 35 pacientes a 10 años, a pesar de que la mayoría de los pacientes presentaba enfermedad neoplásica en topografía considerada de peor pronóstico (37 pacientes), así como metástasis a ganglios linfáticos y a distancia (49 pacientes); lo cual para estos autores contrastó con los controles históricos reportados hasta entonces; además de describir morfológicamente las lesiones de vitiligo de una forma no clásica, con diseminación centrífuga, de inicio en tronco y abarcando grandes áreas de superficie corporal; en 1987 Bystryń y colaboradores³⁶ confirmaron esto en un estudio prospectivo de 46 pacientes (la mayoría- 41 de ellos- en estadio I) mostrando que la supervivencia a 5 años de 46 pacientes con melanoma en estadio I-III y vitiligo, fue significativamente mayor que la calculada para esos mismos pacientes al inicio del estudio mediante el Índice Pronóstico Multivariado desarrollado y publicado por Rigel ³⁷ en 1984 (86% vs 74% con una p de 0.03); cabe mencionar que este índice pronóstico no estuvo ni actualmente está validado; además, la sobrevida reportada en este estudio es menor a la reportada actualmente, sin embargo hay que considerar los avances en el tratamiento que hoy en día existen.

En 2001 Phan y colaboradores³⁸ reportaron una de las series más grandes estudiando a 374 pacientes con melanoma maligno tratados con IL2, observando que 58 pacientes tuvieron buena respuesta antitumoral (evaluando la respuesta completa y la respuesta parcial objetiva según la suma de los diámetros perpendiculares máximos de las lesiones tumorales, o bien la desaparición de las lesiones neoplásicas por lo menos durante un mes) y de

éstos el 48.3 % presentaron vitiligo asociado, comparado con el grupo de 316 pacientes sin buena respuesta, donde sólo el 17.7 % de los pacientes desarrolló vitiligo de forma concomitante a la enfermedad neoplásica. Desde otra perspectiva más clara, los pacientes con vitiligo fueron 84 de los cuales 28% tuvieron buena respuesta; y de los 290 pacientes sin vitiligo, 30% tuvieron buena respuesta. Este estudio es interesante porque del total de pacientes incluidos post tratamiento con IL2, se obtuvo una incidencia alta de vitiligo de 23 %, y la buena respuesta tumoral de pacientes con vitiligo (así también como los que tuvieron TSH anormal) fue mejor con significancia estadística.

En 2006 Boasberg y colaboradores³⁹ estudiaron una cohorte de 49 pacientes con melanoma en estadios M1a a M1c tratados con inmunoterapia (dacarbazina, cisplatino, vinblastina, IL-2 e IFN 2b; y posteriormente con bioterapia de mantenimiento a base de IL-2 y factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos GM-CSF), y con características de edad y ECOG similares. A 40 meses de seguimiento hubo una clara incidencia de vitiligo del 43%. Además encontraron una mejoría en la sobrevida en 21 de 49 pacientes con melanoma maligno en estadios M1a- M1c tratados con inmunoterapia y que desarrollaron vitiligo posterior a la enfermedad neoplásica, comparados con 28 pacientes de características similares pero que no desarrollaron vitiligo (18.2 meses, IC 95%, 12.3-N/A; versus 8.5 meses, IC 95%, <6.7-12.7; con una $p=0.027$). En este estudio los autores describen como vitiligo la presencia de lesiones hipopigmentadas en brazos, piernas y tronco, sin especificar la extensión, topografía o morfología de la dermatosis. Se determinó el hazard ratio indicando tanto en el análisis univariado ($p=0.0304$; HR 0.483 – IC 95%: 0.249-0.993) como multivariado ($p=0.0399$; HR 0.495- IC 95%: 0.254-0.968), que el vitiligo no fue dependiente de tiempo, es decir, que si los 28 pacientes que no desarrollaron vitiligo hubieran vivido 18 meses (como el otro grupo con presencia de vitiligo), de todas formas no desarrollarían vitiligo lo que nos habla que éste es debido a factores individuales o bien, que haya influido el tratamiento recibido.

En este mismo año Gogas y su grupo de colaboradores⁴⁰ estudiaron 200 pacientes con melanoma en estadio II-III tratados con interferón alfa-2 beta, y reportaron que el 6% de los pacientes desarrollaron lesiones similares a vitiligo

(nuevamente sin mencionar las características específicas de las dermatosis), además de mostrar una aparente asociación entre autoinmunidad con una mejoría en la supervivencia libre de recaída y supervivencia global (72% sin autoinmunidad vs 13% con autoinmunidad, mostraron recaída con una diferencia de 16 meses; y 54% sin autoinmunidad vs 3.8% con autoinmunidad, tuvieron defunción con una diferencia entre ambos grupos de 37.6 meses). En este estudio se definió autoinmunidad como la positividad para autoanticuerpos en sangre (antitiroideos, anti DNA y anticardiolipina), y/o la presencia de manifestaciones clínicas de autoinmunidad (específicamente lesiones similares a vitiligo) en los 12 meses en que transcurrió el análisis de pacientes.

En 2008 Hartmann y colaboradores⁴¹ describieron que el 75% de los pacientes con melanoma maligno y vitiligo de inicio posterior al diagnóstico de la neoplasia, tenían características similares de la dermatosis comparada con 31 pacientes con vitiligo clásico- sin melanoma maligno -(lesiones de diseminación centrípeta al tronco, bilaterales, simétricas; con histología e inmunohistoquímica sin diferencias entre ambos grupos).

En 2010 Quaglino y sus colaboradores⁴² presentaron una cohorte prospectiva observacional de 2954 pacientes donde en estadio III, el vitiligo se asoció con un aumento en la sobrevida global (a 5 años 65% vs 42.5%; $p= 0.03$); la sobrevida libre de metástasis a distancia fue también más alta (a 5 años 52.4% vs 21.5%); en estadio IV el vitiligo se asoció con una mejoría significativa en la sobrevida (14.4 meses vs 9.6 meses, $p= 0.0061$). Estos autores proponen que la hipopigmentación asociada a melanoma debe considerarse una entidad diferente del vitiligo vulgar, por las diferencias topográficas descritas en este estudio, donde las lesiones pigmentarias pericicatrizales o alrededor de las metástasis, fueron predominantes.

Actualmente se sabe que los linfocitos T CD8+ juegan un rol primordial en el ataque tanto de melanocitos normales como atípicos mediante el reconocimiento de antígenos de diferenciación en ambos padecimientos.

Existen hasta el momento en la literatura un gran número de reportes de casos, series pequeñas así como cohortes de pacientes que han tratado de explicar la relación entre estas dos enfermedades, señalando en algunos de éstos la falta

de definición de criterios diagnósticos para vitiligo, el análisis presentado de grupos que no son comparables por las diferencias en los estadios de la enfermedad neoplásica, y el análisis poco claro de tratamientos biológicos a los cuales estaban sometidos los pacientes en el transcurso de la enfermedad y que pudieran tener influencia en el desarrollo de lesiones reconocidas como vitiligo, lo que ha desencadenado en vasta literatura que no llega a ser concluyente.

El riesgo de desarrollar vitiligo en un paciente con melanoma maligno se estima que es siete a diez veces más alto que la población general; y la incidencia concomitante de estos dos padecimientos se reporta en la literatura entre 1%-2%^{43, 44} y 23%-43%.^{38, 39}

Recientemente muchos de los tratamientos contra melanoma maligno tienen sus bases en la inmunoterapia inhibiendo moléculas de superficie expresadas en los linfocitos T reguladores, modificando el microambiente del tumor y evitando el escape de éste del sistema inmune, y probablemente desarrollando en forma secundaria trastornos de la pigmentación por el ataque a melanocitos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente se sabe que los linfocitos T CD8+ juegan un rol primordial en el ataque tanto de melanocitos normales como atípicos mediante el reconocimiento de antígenos de diferenciación que están presentes en ambos padecimientos. Recientemente muchos de los tratamientos contra melanoma tienen sus bases en la inmunoterapia inhibiendo moléculas de superficie expresadas en los linfocitos T reguladores, modificando el microambiente del tumor y evitando el escape de éste al sistema inmune, y probablemente desarrollando en forma secundaria, trastornos de la pigmentación por el ataque hacia los melanocitos por parte de las células del sistema inmune.

La asociación entre melanoma y vitiligo se ha postulado como el ejemplo más claro para describir la relación que existe entre inmunidad antitumoral y autoinmunidad.

El riesgo de desarrollar vitiligo en un paciente con melanoma se estima que es siete a diez veces más alto que la población general; y la incidencia reportada en la literatura de estos dos padecimientos con presentación concomitante oscila entre 1%-2% y 23%-43%.

Desde hace aproximadamente cincuenta años se tienen reportes de pacientes con melanoma en los cuales se ha observado un fenómeno de regresión tumoral con el desarrollo concomitante de vitiligo, que condiciona de una forma incierta y poco clara, un factor pronóstico favorable en la evolución de la enfermedad maligna metastásica, postulándolo como un factor pronóstico independiente favorable, en melanoma en estadios III y IV.

Existen hasta el momento en la literatura un gran número de reportes de casos, series pequeñas así como cohortes de pacientes que han tratado de explicar la relación entre estas dos enfermedades, señalando en algunos de éstos la falta de definición de criterios diagnósticos para vitiligo, el análisis presentado de grupos que no son comparables por las diferencias en los estadios de la enfermedad neoplásica, y el análisis poco claro de tratamientos biológicos a los cuales estaban sometidos los pacientes en el transcurso de la enfermedad y que pudieran tener influencia en el desarrollo de lesiones reconocidas como

vitiligo, lo que ha desencadenado en vasta literatura que no llega a ser concluyente.

En el Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Cancerología, se ha tenido la oportunidad de valorar a un gran número de pacientes con melanoma que presentan vitiligo, observando de forma frecuente en ellos, enfermedad metastásica y una pobre sobrevida a corto plazo.

Consideramos importante realizar un estudio bien controlado para definir si realmente existe una relación entre melanoma y vitiligo en nuestra población, y de existir ésta, determinar si es un factor que condicione un impacto en la sobrevida.

En base a las consideraciones previas nos preguntamos lo siguiente:

¿ La presencia de vitiligo en pacientes con melanoma en estadio III C- IV se asocia con mayor sobrevida a un año comparada con la que presentan pacientes con melanoma en el mismo estadio pero que no cursan con vitiligo?

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de piel corresponde en la literatura aproximadamente al 40% de todas las neoplasias malignas; y dentro del cáncer cutáneo el melanoma representa el 4%, sin embargo, es el tipo de cáncer de piel más letal; su capacidad de producir metástasis y la quimiorresistencia que muestra esta neoplasia, la hacen responsable del 75% de muertes por cáncer cutáneo.

En México, según el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de 2004, el cáncer de piel ocupa el tercer lugar; y se reporta una incidencia de melanoma de 1 por cada 100 000 habitantes y una mortalidad de 0.22 por cada 100 000 habitantes.

En el Instituto Nacional de Cancerología se ha reportado que la frecuencia de esta neoplasia se ha quintuplicado en los últimos tres decenios. Se diagnostican aproximadamente 1,307 casos nuevos de melanoma al año (la mayoría en estadios mayores a IIc y del tipo clínico acral lentiginoso), representando el 1.21% del total de las neoplasias vistas en este centro de referencia.

A pesar de que ya están descritos los factores pronósticos que impactan en la sobrevida del melanoma, el desarrollo de vitiligo se ha postulado recientemente como un nuevo factor pronóstico independiente que impacta favorablemente en la sobrevida de pacientes con melanoma en estadios avanzados.

En México no existe ningún estudio clínico que describa la relación entre melanoma y vitiligo; inclusive su sobrevida (al presentarse de forma concomitante) en nuestra población, parece estar disminuida (contrario a lo reportado en la literatura), además de diferir en topografía y otros factores de riesgo que lo señalado a nivel mundial para esta neoplasia; por otro lado, los estudios reportados a nivel mundial en ocasiones no están bien diseñados y no son concluyentes. Por esta razón consideramos que es importante la

realización de un estudio que describa el comportamiento clínico y la sobrevida de pacientes mexicanos con asociación de estos diagnósticos, y poder apoyar o no, si la presentación de vitiligo en pacientes con melanoma puede considerarse un factor pronóstico de melanoma.

HIPÓTESIS

La presencia de vitiligo se asocia con una mayor sobrevida a un año en pacientes con melanoma en estadio III C- IV comparado con pacientes en el mismo estadio pero que no cursan con vitiligo.

OBJETIVOS

- **General**

Determinar la magnitud de la asociación de la presencia de vitiligo con la sobrevida a un año en pacientes con melanoma en estadio III C- IV

- **Objetivos Específicos**

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas del grupo de pacientes con melanoma en estadio III C- IV y vitiligo
2. Determinar la proporción de pacientes con melanoma en estadio III C-IV y vitiligo previo a la sospecha de melanoma; y la proporción de pacientes con melanoma que posteriormente presentaron vitiligo
3. Determinar la sobrevida de todos los participantes considerando 12 meses de seguimiento
4. Describir las características sociodemográficas y clínicas del grupo de pacientes con melanoma en estadio III C- IV sin vitiligo
5. Determinar si el tipo de tratamiento empleado contra melanoma, influye en la frecuencia de presentación de vitiligo y la sobrevida de los pacientes

MATERIAL Y METODOS

- **Tipo de estudio**

Diseño : estudio de cohorte. Es una cohorte dinámica.

- **Período de estudio:** marzo 2013- mayo 2014

- **Población de estudio**

Pacientes con diagnóstico de melanoma en estadio III C- IV referidos a la Clínica de Dermatología del Instituto Nacional de Cancerología en el Distrito Federal

Universo de estudio: Instituto Nacional de Cancerología

- **Criterios de inclusión**

- I. Pacientes con diagnóstico de melanoma estadio III C- IV confirmado con estudio histopatológico y que además tengan diagnóstico clínico de vitiligo
- II. Pacientes con diagnóstico de melanoma estadio III C- IV confirmado con estudio histopatológico, sin presencia de vitiligo
- III. Ambos sexos
- IV. Firmar consentimiento informado

- **Criterios de exclusión**

- I. La presencia de otro tipo de neoplasias diferentes a melanoma

- **Diseño de la muestra**

- **Tipo de muestreo:** no probabilístico de casos consecutivos
- **Cálculo de la muestra:**

Se utilizó la Prueba de Ji.cuadrada (X^2) para comparación de proporciones. Si consideramos pacientes en estadio IIIC y IV, tomando en cuenta una sobrevida promedio de 63.35% a un año (con potencia de 80% y confianza de 5%; y una diferencia entre grupos de aproximadamente 25%) se deberían considerar 38 pacientes por grupo; a este número sumamos un 20% pues es un estudio longitudinal, por lo que nuestro tamaño de muestra final se calculó en 45 pacientes por grupo.

• **Definición de Variables**

VARIABLES UNIVERSALES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo/Escala de medición	Unidad de medición (codificación)
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Se preguntará por los años cumplidos	Cuantitativa Razón	Años
Sexo	Condición orgánica para designar hombre o mujer	Se observarán las características fenotípicas propias de cada sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	Femenino (0) Masculino (1)
Ocupación	Trabajo o cuidado que de manera habitual desarrolla un individuo	Se preguntará por la actividad habitual que realiza	Nominal Cualitativa	Respuesta abierta
Estado civil	Situación de las personas físicas en relación a otras, con quien crea lazos jurídicamente reconocidos	Se preguntará el estado civil	Nominal Cualitativa	Soltero, conviviendo en pareja, sin pareja (viudo, divorciado, separado)
Lugar de residencia	Lugar donde un individuo se establece, asiste regularmente o tiene su domicilio	Se preguntará por la dirección de su vivienda	Nominal Cualitativa	Respuesta abierta

VARIABLES DE LA ENFERMEDAD

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo/Escala de medición	Unidad de medición (codificación)
Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido desde la aparición de vitiligo (manchas acrómicas) y desde la aparición de la primera lesión de melanoma, al día en que el paciente es incluido en el estudio	Se registrará la fecha de inicio de las lesiones (manchas acrómicas y primera lesión de melanoma) y la fecha de inclusión en el estudio	Cuantitativa discreta /Razón	Se registrará en meses o años la evolución del vitiligo y en meses la evolución del melanoma estadio III C- IV
Diagnóstico de vitiligo	Es una dermatosis leucodérmica melanocitopénica adquirida, que se definirá clínicamente por la presencia de manchas acrómicas, bien delimitadas que generalmente son simétricas	Se evaluará clínicamente al paciente mediante una exploración dermatológica completa y se realizará el diagnóstico por la presencia de estas manchas	Cualitativa Nominal	Se registrará la topografía del vitiligo según los segmentos corporales. Se clasificará de acuerdo a la extensión según la Escuela Mexicana de Dermatología: localizado (un solo segmento corporal), diseminado (dos o más segmentos corporales pero menos del 75% de superficie corporal) o generalizado (igual o mayor del 75% de superficie corporal); además de la clasificación de Koga en tipo A (topografía no sigue un dermatoma,

				curso progresivo, se relaciona a nevo de halo, fenómeno de Koebner y enfermedades autoinmunes; el 50% ocurre en menores de 20 años, y es tres veces más frecuente que el tipo B), y el tipo B (topográficamente sigue un dermatoma-zosteiforme-, rápida diseminación en aproximadamente 1 año, y no se relaciona con nevo de halo, fenómeno de Koebner o enfermedades autoinmunes).
Características clínicas de vitiligo	Descripción del vitiligo en base a la topografía y morfología	Se realizará una descripción topográfica y morfológica de la dermatosis	Cualitativa discreta/Razón	La topografía se describirá por segmentos corporales, y la morfología describiendo las lesiones elementales correspondientes.
Variedad clínica de melanoma	Descripción clínica del subtipo de melanoma	Se determinará el subtipo de melanoma clínicamente por un dermatólogo	Cualitativa	Los subtipos a considerar: <ul style="list-style-type: none"> - Melanoma de extensión superficial - Melanoma nodular - Léntigo maligno - Melanoma léntigo maligno - Melanoma acral lentiginoso

				<p>Otras:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Desmoplásico - Mucoso - Nevoide - Spitzoide <p>Otras muy raras:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Metaplásicos - Células globosas - Células en anillo de sello - Mixoide - Rabdoide - Nevo azul maligno - De tipo animal - Con desviación mínima
Estadificación de melanoma estadio III C-IV	De acuerdo al sistema TNM de la American Joint Commission on Cancer (AJCC) el melanoma estadio III C- IV es el que presenta metástasis en piel alejada, tejido celular subcutáneo y ganglios linfáticos (M1a); así como pulmón (M1b) y otras vísceras o metástasis a distancia (M1c); con deshidrogenasa láctica normal o	De acuerdo con el reporte histopatológico se anotará si el paciente se encuentra en estadio IV M1a, M1b o M1c	Cualitativa Ordinal	Se designará estadio IV correspondiente: M1a (0) M1b (1) M1c (2)

	elevada.			
Tratamiento antitumoral	Descripción de los tratamientos antitumorales a los que el paciente se ha sometido.	Descripción del tipo de tratamiento y el momento en la evolución del melanoma en que lo recibieron.	Cualitativo	

Variables de resultado

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo/Escala de medición	Unidad de medición (codificación)
Sobrevida	Proporción de personas vivas a un tiempo pre-especificado luego del diagnóstico de melanoma	Se cuantificará el tiempo de vida del paciente desde el diagnóstico de melanoma estadio III C- IV y durante un año de seguimiento, registrando la ocurrencia de muerte mediante notificación al hospital, llamando telefónicamente al paciente o familiares.	Cuantitativa Continua/Razón	Meses

ASPECTOS ÉTICOS

Con base en lo establecido en la Ley General de salud, en su Título Quinto referente a Investigación para la Salud, artículo 100 de Investigación en seres humanos se considerarán los siguientes puntos:

- Se deberá contar con el consentimiento informado por escrito del sujeto al que se le realizan los exámenes físicos/de laboratorio necesarios para el estudio, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud.

Conforme al reglamento de la Ley General de Salud, el presente estudio se considera de **RIESGO MÍNIMO** puesto que solo se llenará una cédula de recolección de datos y se realizará exploración física de la piel.

- **Recursos, Financiamiento y Factibilidad**

Se consideraron necesarios los siguientes recursos:

Concepto	Costo	
	Unitario	Total
Hojas blancas	10 C	300.00
Fotocopiado	50 C	150.00
Lápices /bolígrafos	\$ 3	\$30
Computadora Lap-top		
Dermoscopio DermLite DL 100	\$3200	\$3200

El material descrito se autofinanció por los tutores y por el autor del estudio.

DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS

Método de recolección de datos

Posterior a la aprobación del comité de investigación para la realización del estudio, se procederá a detectar en la consulta de Piel y Partes blandas y en la consulta de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología, todo individuo que cumpla con los criterios de selección.

1. Previa explicación del estudio al paciente, se realizará una entrevista breve y dirigida por el evaluador con el fin de recabar información personal que pueda no estar constatada en el expediente.

Evaluación clínica

1. El investigador principal y/o el tutor, realizarán una exploración física minuciosa de la piel y pelo del paciente despojado de su ropa, en busca de manchas acrómicas, de las cuales se registrará la topografía por segmento anatómico (cabeza, cuello, tronco, miembros superiores, miembros inferiores y peritumoral) en la hoja de recolección de datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Este trabajo es un estudio de dos grupos de pacientes con melanoma: los casos de pacientes que presentan melanoma con vitiligo y un segundo grupo de pacientes con melanoma sin vitiligo.

Se realizó un análisis descriptivo para la variable edad, tiempo de evolución del MM (meses), Breslow (grosor en milímetros), total de ganglios y ganglios afectados en biopsia, tiempo de evolución de vitiligo (semanas), consistente en obtener la media, desviación estándar o típica, los valores máximo y mínimo y las percentilas 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95.

A las variables género, estado civil, historia de melanoma familiar, tipo y topografía de melanoma, ulceración, mitosis por milímetro cuadrado, estadio de melanoma, presencia de metástasis, metástasis en otras regiones, en pulmón, en ganglios linfáticos, en TCS y en piel se les obtuvo su distribución por frecuencia absoluta y relativa medida ésta como proporción.

Este mismo análisis se realizó para quimioterapia y tipo de la misma, tratamiento quirúrgico y radiológico previo, tratamiento previo recibido para melanoma, vitiligo, topografía de vitiligo en extremidades inferiores, superiores, tronco, cuello y cabeza, peritumoral, tipo de vitiligo, enfermedades autoinmunes e historia familiar de vitiligo.

Las hipótesis de igualdad de proporción para cada género, de estado civil y ulceración entre los grupos en estudio se contrastaron mediante la prueba de Z, con un nivel de significancia de 0.05.⁴⁵

El análisis gráfico consistió de obtener la gráfica de caja para las variables cuantitativas y la de sectores para las variables cualitativas.

Con el objeto de detectar alguna asociación entre el melanoma y vitiligo con género, estado civil, tipo de melanoma, las topografías de melanoma ya mencionadas, ulceración, estadio de melanoma, las metástasis, los tipos de quimioterapia ya consignados en párrafo anterior, enfermedades autoinmunes

se obtuvo su tabla de contingencia y el estadístico de prueba fue la clásica Ji-cuadrada de Pearson.⁴⁵

Esta misma prueba se realizó para la posible asociación entre los grupos en estudio con antecedentes familiares de vitiligo, número de quimioterapias y ulceración.

Se generó una variable binaria para presencia y ausencia de mitosis y posteriormente se contrastó la hipótesis de igualdad de proporción entre los dos grupos en estudio mediante la prueba de Z, con un nivel de significancia de 0.05.⁴⁵

Para comparar las medias de edad, tiempo de evolución del MM de los pacientes con melanoma y vitiligo y sin vitiligo se utilizó la prueba de t de Student para dos muestras independientes.⁴⁵

Previamente a la comparación de medias se realizó la prueba de homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Levene.⁴⁶

Para comparar la profundidad del Breslow entre los dos grupos en estudio se utilizó la prueba de la mediana de Mann-Whitney.⁴⁵

Para cada uno de los grupos de MM con vitiligo y sin vitiligo se obtuvo la curva o función de sobrevida. Para ello se calcularon los meses de sobrevida al momento del diagnóstico como estadio IIIC-IV hasta el día 3 de junio de 2014. Se ajustaron las fechas de sobrevida para cinco pacientes que habían fallecido previamente.⁴⁵

Se compararon las funciones de sobrevida de ambos grupos en estudio con la prueba de log-rango y se compararon las medianas de ambos grupos con la prueba de rangos de Wilcoxon.^{45, 47}

Con el objeto de encontrar una asociación entre el tiempo de sobrevida y el tiempo de evolución del vitiligo, se obtuvo la gráfica de dispersión y el coeficiente de correlación lineal simple de Pearson.⁴⁵

Se estimó el riesgo de defunción entre los dos grupos en estudio mediante la felación de momios y se obtuvo su intervalo al 95% de confianza.⁴⁵

Se generó una variable denominada tasa de ganglios afectados en biopsia definida como:

Tasa de ganglios afectados en biopsia = Ganglios afectados en biopsia / Total de ganglios en biopsia.

Las medias de tasas de ganglios afectados en biopsia se compararon entre los dos grupos en estudio mediante el estadístico t de Student.

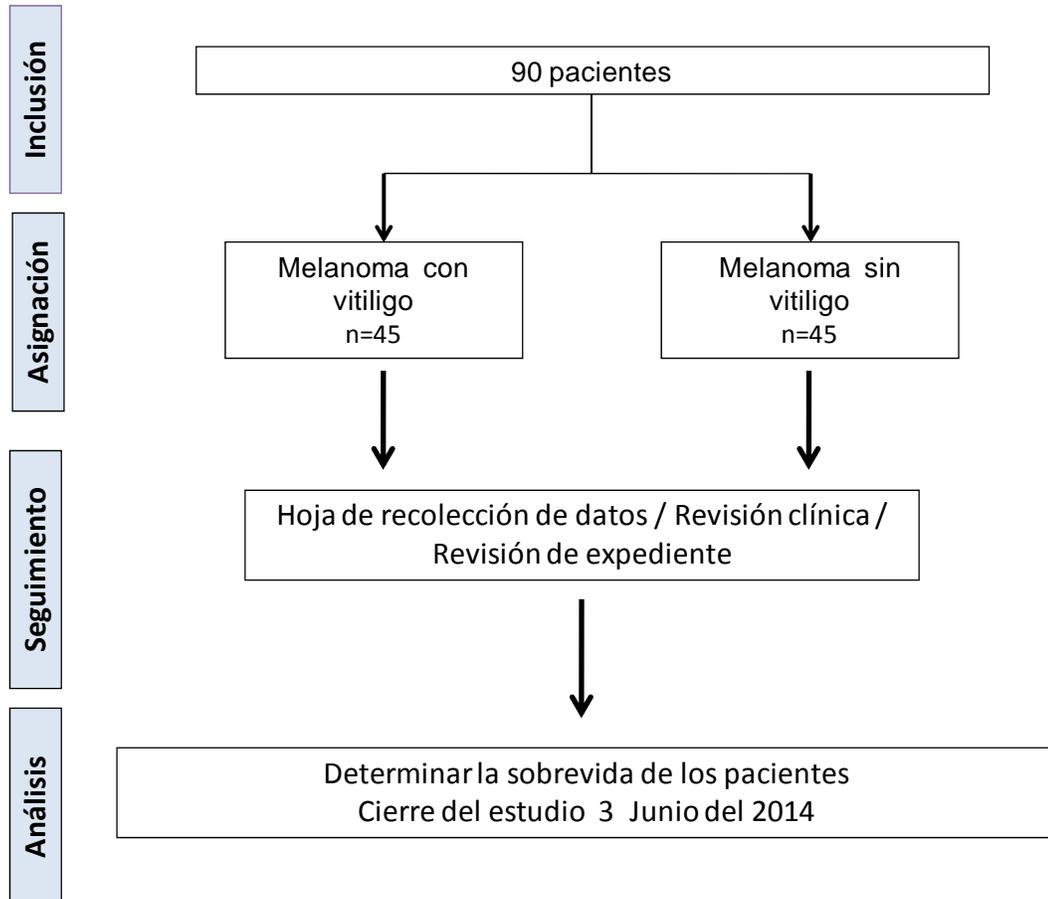
Con base a la fecha de diagnóstico de vitiligo, se determinó si éste apareció antes o después del diagnóstico de MM. En ambos casos se obtuvieron los meses antes o después de dicho evento y se compararon las medias respectivas mediante el estadístico t de Student. De forma similar, se compararon las medias de los meses de sobrevida entre los pacientes con vitiligo antes y después del diagnóstico de MM, con la prueba de t de Student.

Se buscó una asociación entre la aparición del vitiligo (antes o después del diagnóstico de MM) y cada uno de los métodos de quimioterapia utilizados por los pacientes, mediante la estadística Ji-cuadrada de Pearson.

Para el procesamiento de la información se elaboró una base de datos en Excel, de Microsoft, y el análisis estadístico se realizó con el paquete computacional Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 21, mientras que la función o curva de sobrevida se procesó con el paquete computacional JMP versión 5.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 90 pacientes, 45 correspondieron al grupo de “Melanoma con vitiligo” y 45 al grupo de “Melanoma sin vitiligo”.



Resultados

Ingresaron 90 pacientes al estudio, 45 con melanoma sin vitiligo y 45 con melanoma y vitiligo, la distribución de hombres y mujeres, estado civil y promedio de edad fue similar en ambos grupos. (cuadro 1) Con respecto al tiempo de evolución del melanoma en promedio fue mayor en el grupo con melanoma y vitiligo. (cuadro 2)

Cuadro 1. Características de los pacientes que participaron en el estudio

	Pacientes con melanoma sin vitiligo n=45 (100%)	Pacientes con melanoma con vitiligo n=45 (100%)	Significancia estadística* (p)
Sexo			
Masculino	25 (55.5)	21 (46.6)	0.096
Femenino	20 (44.4)	24 (53.3)	0.177
Edad (X±DS)	59.11 (+12.4)	61.38 (+14.4)	0.428
Estado civil			
Soltero	3 (6.7)	5 (11.1)	>0.05
Conviviendo en pareja	34 (76)	28 (62)	>0.05
Sin pareja	8 (18)	12 (27)	>0.05

Las variables cualitativas se compararon con χ^2 y las cuantitativas con t de student
X= promedio, DS= Desviación estándar

Antecedentes heredofamiliares de melanoma

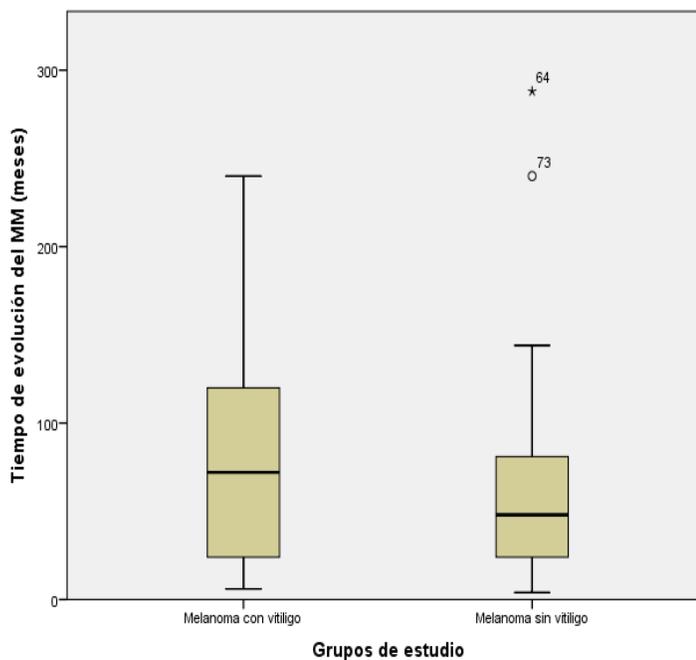
En lo que se refiere a los antecedentes de melanoma en familiares de primer grado, sólo 1 paciente de cada grupo tenían esta condición (un paciente del grupo de melanoma con vitiligo tuvo madre afectada y 1 paciente del grupo de melanoma sin vitiligo tuvo un hermano afectado. Correspondiendo al 2.2 % considerando los 90 pacientes.

Tiempo de evolución del melanoma

Cuadro 2. Medianas del tiempo de evolución del melanoma por grupo de estudio

	Pacientes con melanoma sin vitiligo n=45 (100%)	Pacientes con melanoma y con vitiligo n=45 (100%)	Significancia estadística (P)*
Tiempo de evolución del melanoma (meses)			
Mediana	48.0	72.0	0.183
Percentil 25	24.0	24.0	
Percentil 75	82.5	120.0	

* Las medianas se compararon con la prueba U de Mann-Whitney



Respecto al tiempo de evolución del melanoma, la mediana en los grupos fue de 72 meses en el grupo de melanoma con vitiligo y 48 meses en el grupo de melanoma sin vitiligo. La diferencia entre los dos grupos fue de 24 meses más para el grupo con vitiligo

Tipos de melanoma

Cuadro 3. Tipo de melanoma por grupo de estudio

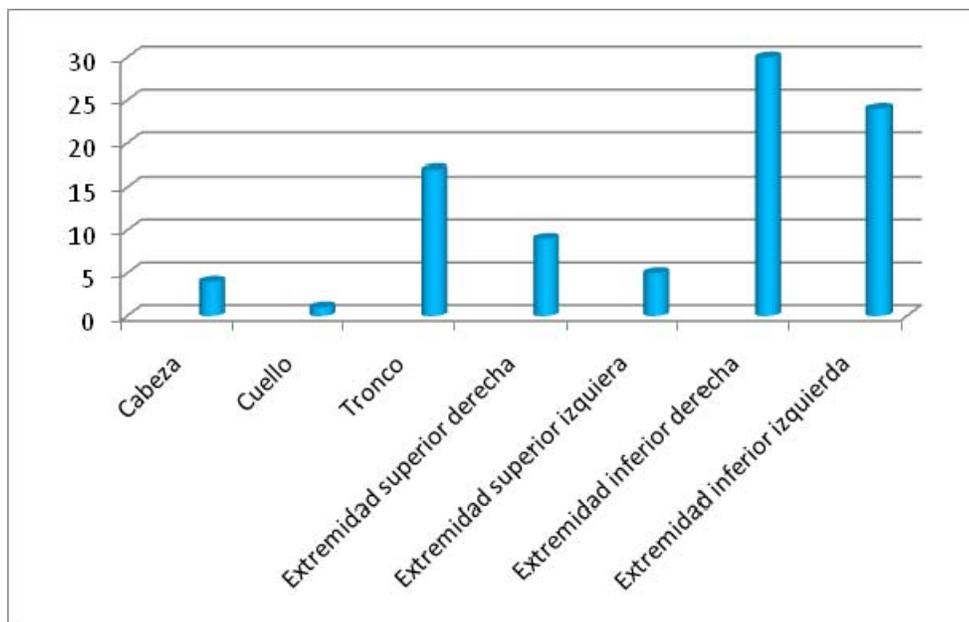
	Pacientes con melanoma sin vitiligo n=45 (100%)	Pacientes con melanoma con vitiligo n=45 (100%)
Nodular	14 (31)	9 (20)
Acral lentiginoso	27 (60)	24 (53)
Léntigo maligno	0 (0)	1 (2)
Extensión superficial	2 (5)	4 (9)
Otros	1 (2)	0 (0)
Primario desconocido	1 (2)	7 (16)

En ambos grupos los tipos más frecuentes fueron el acral lentiginoso y el nodular. En el grupo de melanoma y vitiligo en 3er lugar por frecuencia fue el primario desconocido

Topografía

Cuadro 4. Topografía de melanoma por grupo de estudio extremidad inferior derecha (30 pacientes de los 90 estudiados).

	Pacientes con melanoma sin vitiligo n=45 (100%)	Pacientes con melanoma con vitiligo n=45 (100%)
Cabeza	1 (2.2)	3 (6.6)
Cuello	0 (0)	1 (2.2)
Tronco	10 (22.2)	7 (15.5)
Extremidad superior derecha	2 (4.4)	7 (15.5)
Extremidad superior Izquierda	3 (6.6)	2 (4.4)
Extremidad inferior Derecha	17 (37.7)	13 (28.8)
Extremidad inferior Izquierda	12 (26.6)	12(26.6)



Breslow

En la medición del Breslow encontramos que 22 pacientes no lo tenían reportado en su expediente; 11 (24.4%) pacientes de cada grupo

Cuadro 6. Breslow (milímetros) por grupos de estudio

	Pacientes con melanoma sin vitiligo	Pacientes con melanoma con vitiligo	Significancia estadística (P)*
Breslow (milímetros)			
Mediana	4.00	5.50	0.317
Percentil 25	2.10	2.18	
Percentil 75	8.00	12.00	

*Las medianas se compararon con la prueba U de Mann Whitney

Ulceración

Los pacientes con melanoma ulcerado fueron un total de 51 (22 del grupo de melanoma con vitiligo, y 29 del grupo de melanoma sin vitiligo). En un total de 15 pacientes no había ulceración en el melanoma (7 del grupo de melanoma con vitiligo y 8 del grupo de melanoma sin vitiligo). En 24 pacientes de 90, no se reportó este aspecto en la biopsia.

Cuadro 7. Ulceración por grupos de estudio

	Pacientes con melanoma sin vitiligo N= 37 (100%)	Pacientes con melanoma y con vitiligo N= 29 (100%)	Significancia estadística (P)*
Ulceración			
Si	29 (78)	22 (76)	
No	8 (22)	7 (24)	>0.05

*Prueba de Z

Mitosis por milímetro cuadrado

El número de mitosis por milímetro cuadrado fue reportado en 49 pacientes de 90. En el grupo de melanoma con vitiligo se reportó con mayor frecuencia 0 mitosis/mm² (4/17 pacientes), y en el grupo de melanoma sin vitiligo lo reportado más frecuentemente fue 1 mitosis/ mm² (9/32 pacientes).

Cuadro 8. Presencia de 0 mitosis o más por milímetro cuadrado, según grupos de estudio

Mitosis	Pacientes de melanoma sin vitiligo N=32	Pacientes de melanoma con vitiligo N=17	Significancia estadística (P)*
Cero mitosis	3 (9)	4 (24)	>0.05
Mayor o igual a 1 mitosis	29 (91)	13 (76)	

*Prueba de Z

Ganglios

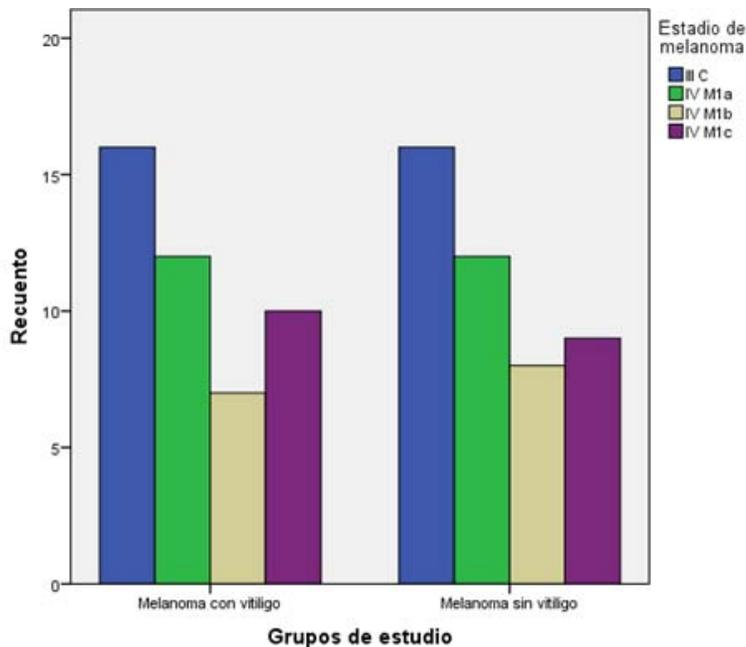
A un total de 43 pacientes se les tomó biopsia de ganglios al momento del diagnóstico de melanoma (26 pacientes del grupo con vitiligo y 17 pacientes del grupo sin vitiligo).

La tasa de ganglios afectados en los pacientes del grupo de melanoma sin vitiligo fue de 0.662 (\pm 0.226), y la del grupo de melanoma con vitiligo fue de 0.550 (\pm 0.314), con una p= 213 (variables cuantitativas comparadas con t student).

Estadio de melanoma

Cuadro 9. Estadio de melanoma por grupo de estudio

	Pacientes con melanoma sin vitiligo n=45 (100%)	Pacientes con melanoma con vitiligo n=45 (100%)
III C	16 (35.5)	16 (35.5)
IV M1a	12 (26.6)	12 (26.6)
IV M1b	8 (17.7)	7 (15.5)
IV M1c	9 (20)	10 (22.2)



El estadio de melanoma más frecuente fue el IIIC (32/90; proporción 0.35), seguido del IV M1a (24/90; proporción 0.26). Y los grupos de estudio no mostraron diferencia en los estadios de melanoma.

Metástasis

Por definición en nuestra población de estudio el total de pacientes fueron metastásicos. Las metástasis en piel fueron constatadas en 9/90 pacientes (proporción 0.10). Del grupo de melanoma con vitiligo 4/45 pacientes las presentaron, y del grupo de melanoma sin vitiligo 5/45 pacientes.

Cuadro 10. Metástasis por grupo de estudio

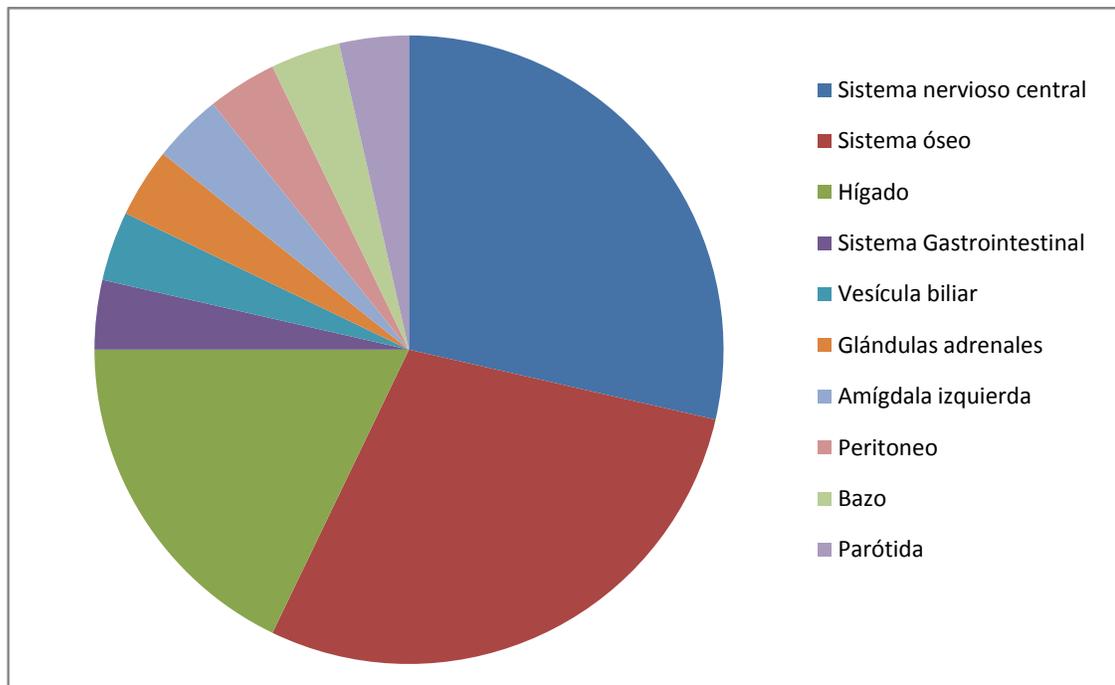
	Pacientes con melanoma sin vitiligo n=45 (100%)	Pacientes con melanoma y vitiligo n=45 (100%)
Pulmón	15 (33.3)	15 (33.3)
Ganglios Linfáticos	39 (86.6)	38 (84.4)
TCS	2 (4.4)	2 (4.4)
Piel	5 (11.1)	4(8.8)
Otras	15 (33.3)	15 (33.3)

Metástasis a otras regiones

De los 90 pacientes estudiados, 30 (15 pacientes de cada grupo) tuvieron metástasis a otras regiones (sistema nervioso central, hueso, hígado, entre otras).

Cuadro 11. Metástasis a distancia más frecuentes por grupo de estudio

Metástasis a distancia	Grupo de melanoma con vitiligo (n=45)	Grupo de melanoma sin vitiligo (n=45)	Total
Sistema nervioso central	2	6	8
Sistema óseo	6	2	8
Hígado	3	2	5
Sistema Gastrointestinal	1	0	1
Vesícula biliar	1	0	1
Glándulas adrenales	1	0	1
Amígdala izquierda	1	0	1
Peritoneo	1	0	1
Bazo	0	1	1
Parótida	0	1	1



Tratamiento recibido

De los 90 pacientes estudiados, 87 de ellos recibieron tratamiento para melanoma a la fecha de inclusión en el estudio. Un paciente no aceptó recibir tratamiento (dentro del grupo de melanoma sin vitiligo), y dos pacientes apenas estaban siendo valorados por Oncología Médica para ver cuál terapia recibirían (del grupo de melanoma con vitiligo).

Tratamiento quirúrgico

		Tratamiento quirúrgico previo		Total
		No	Si	
Grupos de estudio	Melanoma con vitiligo	4	41	45
	Melanoma sin vitiligo	3	42	45
Total		7	83	90

Los pacientes tratados mediante cirugía fueron 83/90 pacientes; 41/45 del grupo de melanoma con vitiligo y 42/45 del grupo de melanoma sin vitiligo.

Quimioterapia recibida y relación temporal con la aparición de vitiligo

Los pacientes que recibieron quimioterapia fueron 28/90 (proporción 0.30).

Cuadro 12. Tipos de quimioterapia en relación a la aparición de vitiligo y melanoma

Tipo de quimioterapia	Número de pacientes que la emplearon	Número de pacientes que presentaron vitiligo antes del diagnóstico de melanoma	Número de pacientes que presentaron vitiligo después del diagnóstico de melanoma.
Dacarbacina	20	4	7
Taxol	7	2	4
Carboplatino	6	2	4
Perfusión aislada de extremidad (melfalán)	5	1	2
Ipilimumab	3	1	2
Interferón pegilado	2	1	0
Vemurafenib	2	0	2

Algunos pacientes emplearon varios tipos de quimioterapia a lo largo de su evolución. En ningún caso hubo relación significativa entre el tipo de quimioterapia empleada y la aparición del vitiligo (si fue antes o después del melanoma), por lo que puede considerarse al vitiligo como un factor independiente ($p = >0.05$).

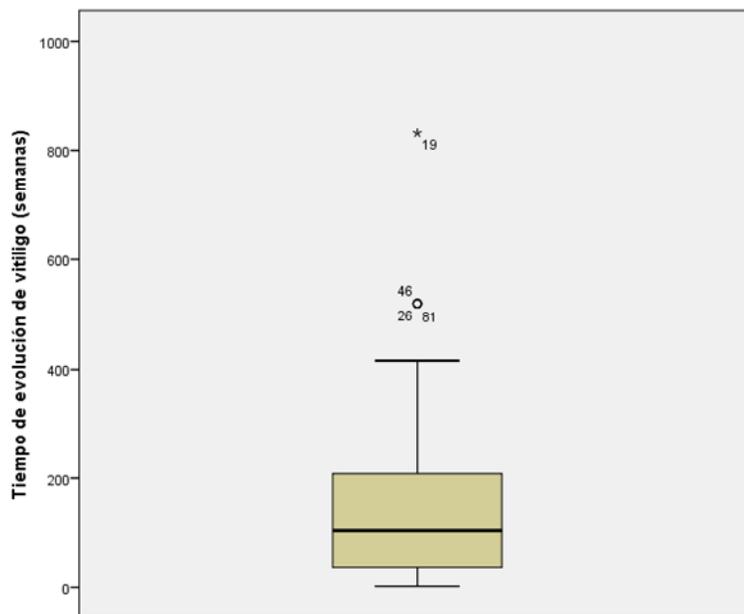
Tratamiento con Radioterapia

		Frecuencia	Porcentaje (%)
RT	No	66	73.3
	Si	24	26.7
	Total	90	100.0

El tratamiento con radioterapia se usó en 24/90 pacientes (proporción 0.26)

Tiempo de evolución del vitiligo

El tiempo de evolución del vitiligo fue medido en semanas puesto que algunos pacientes tenían poco tiempo de haberlo presentado. La mediana del tiempo de evolución fue 104 semanas (2 años), con un percentil 25 de 36 semanas y un percentil 75 de 4 años (208 semanas). El tiempo mínimo de evolución fueron 2 semanas y el máximo de 16 años.



El 50% de los pacientes sciló entre 104 semanas de evolución

Topografía del vitiligo

Cuadro 13. Topografía del vitiligo en pacientes con melanoma

	Pacientes con melanoma y vitiligo n=45 (100%)
Miembros inferiores	21 (47)
Miembros superiores	10 (22)
Tronco	18 (40)
Cuello	10 (22)
Cabeza	24 (53)
Peritumoral	8 (18)

La topografía más frecuente del vitiligo fue la cabeza, seguida de miembros inferiores, tronco, miembros superiores y cuello con igual número de pacientes, y por último la peritumoral.

Tipo de vitiligo (A ó B)

De un total de 45 pacientes del grupo de melanoma con vitiligo, 32 presentaron vitiligo tipo B y 13 pacientes presentaron vitiligo tipo A.

Tipo de vitiligo (localizado o diseminado)

Se encontró que 27/45 pacientes del grupo de melanoma con vitiligo tuvieron un vitiligo clasificado como diseminado (proporción 0.30) y 18/45 pacientes un vitiligo localizado (proporción 0.20).

Historia familiar de vitiligo

De los 90 pacientes incluidos en el estudio, sólo 1 paciente del grupo de melanoma con vitiligo refirió el antecedente de vitiligo en su familia (primos maternos).

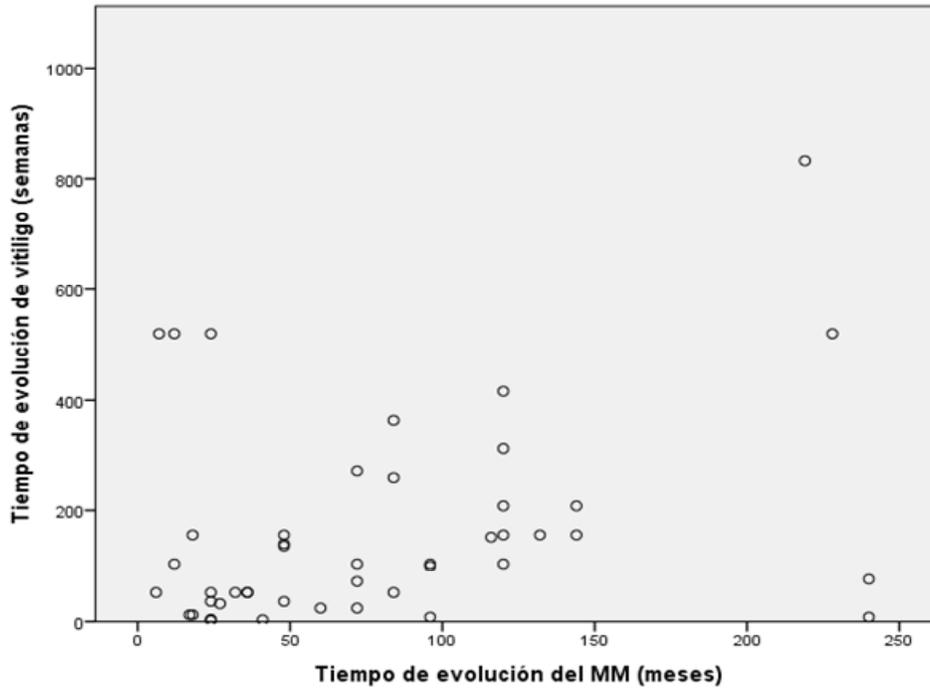
Enfermedades autoinmunes

De los 90 pacientes, sólo 1 paciente del grupo de melanoma con vitiligo refirió el diagnóstico de hipotiroidismo diagnosticado en febrero de 2011 (tenía 8 años de evolución con el vitiligo; 10 años de evolución con el melanoma y 5 años con el diagnóstico de estadio M1b).

Relación temporal entre melanoma y vitiligo

	Aparición del vitiligo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Aparición del vitiligo	Antes del MM	16	42.88	47.909	11.977
	Después del MM	29	21.51	17.766	3.299

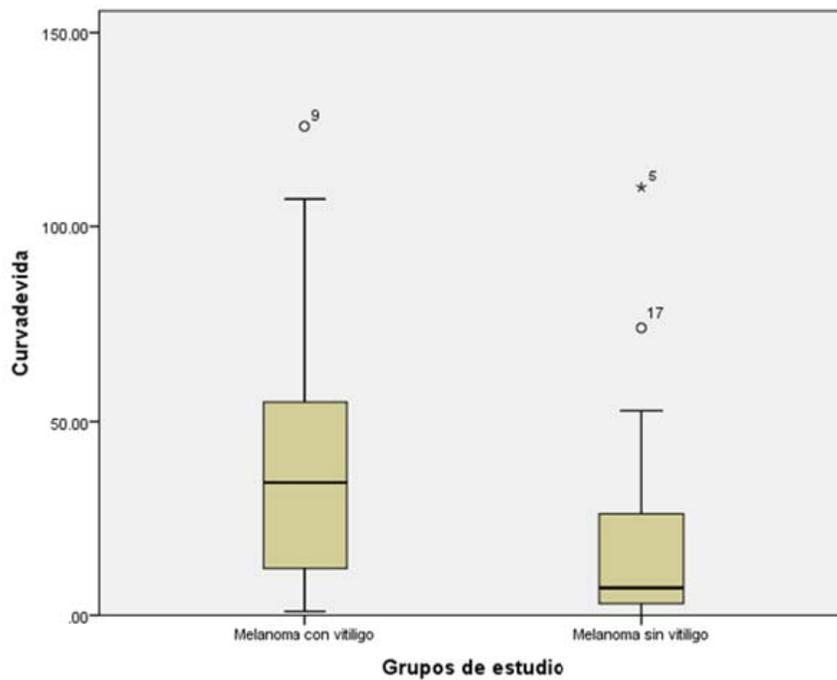
Observamos que 16/45 pacientes (36%; proporción 0.36) presentó vitiligo antes del diagnóstico inicial de melanoma, y el resto de pacientes (29/45; 64% o proporción 0.64) lo presentó después.

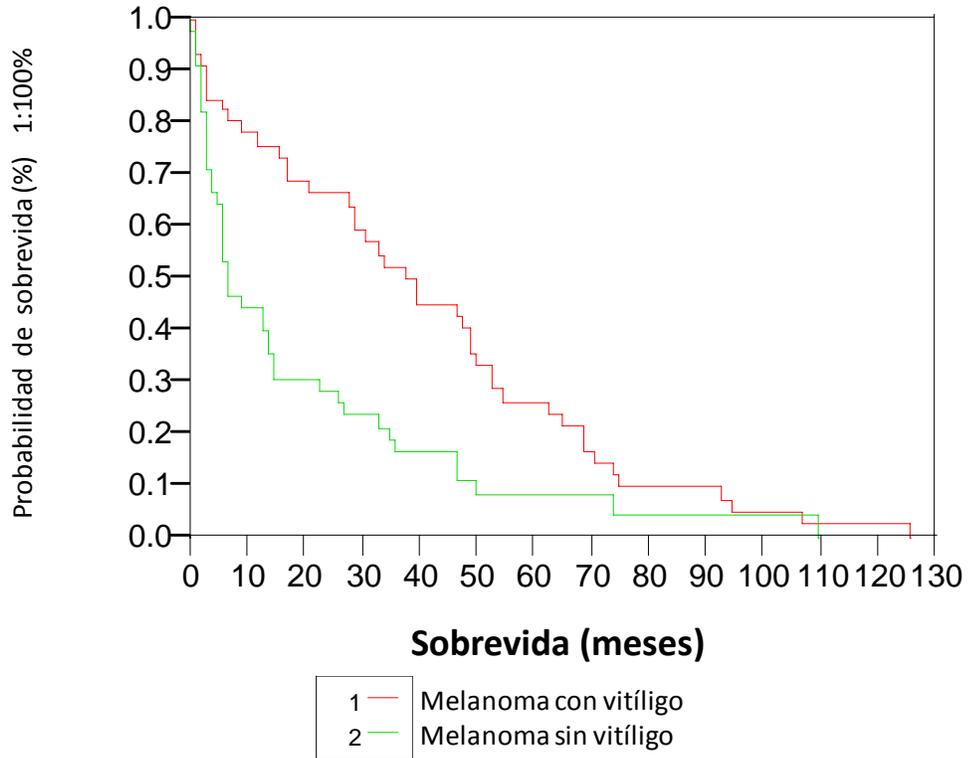


Esta gráfica nos muestra que el coeficiente de correlación lineal simple de Pearson entre el tiempo de evolución del melanoma (meses) y el tiempo de evolución del vitiligo (semanas) es mayor de 0 ($r^2 = 15$), con una $p=0.008$, lo cual nos habla de que existe una tendencia de que el tiempo de evolución del vitiligo puede explicarse por el tiempo de evolución del melanoma.

Estadística de Sobrevida en los pacientes

En esta gráfica podemos observar que el 50% de los pacientes del grupo de melanoma con vitiligo tuvieron una sobrevida de 20 a 60 meses, mientras que el 50% de los pacientes del grupo de melanoma sin vitiligo tuvieron una sobrevida de 10 a 25 meses.





*Nota de la gráfica: La supervivencia medida en meses, se calculó desde el diagnóstico de melanoma estadio III-IV hasta el cierre del estudio.

Grupo	Vivos	Fallecidos	Media (meses)
1	43	2	40.8283
2	42	3	19.8374
Promedio	85	5	30.1846

En esta gráfica se observa que el comportamiento a lo largo del tiempo de ambos grupos es muy distinto (Log-Rank 10.41 y Wilcoxon 13.03), con una supervivencia mayor en el grupo de melanoma con vitiligo.

Pacientes fallecidos

Los pacientes fallecidos fueron 2 en el grupo de melanoma con vitiligo y 3 en el grupo de melanoma sin vitiligo.

	Edad del paciente	Estadio tumoral	Metástasis	Sobrevida (meses) a partir del estadio IV
Melanoma con vitiligo	39 años	M1c	Ganglios Pulmón S NC Hígado Intestino delgado Hueso	16.76
	78 años	M1c	Ganglios Pulmón Hueso Adrenales	11.24
Melanoma sin vitiligo	77 años	M1c	Ganglios Pulmón SNC	45.70
	63 años	M1c	Ganglios Pulmón SNC Hígado Bazo	52.76
	45 años	M1c	Ganglios Pulmón SNC	9.17

Al analizar estos pacientes, podemos ver que los 5 fallecieron en estadio IV M1c, y tenían metástasis a ganglios y a pulmón. Cuatro de los cinco (4/5) pacientes tenían metástasis a Sistema Nervioso Central (SNC), 2/5 pacientes tenían metástasis a hígado, y 2/5 pacientes a hueso.

Respecto a los pacientes fallecidos del grupo de melanoma con vitiligo, uno presentó el vitiligo 1 año 7 meses después del diagnóstico de melanoma estadio IV, y el otro paciente 1 mes después del diagnóstico de estadio IV.

Se calculó la tasa de mortalidad o incidencia de mortalidad acumulada para los dos grupos: para el grupo de melanoma con vitiligo fue de 0.044 y para el grupo de melanoma sin vitiligo fue de 0.066.

Debido a que nuestra cohorte fue una cohorte dinámica, se realizó el cálculo de la densidad de incidencia de mortalidad, la cual fue de 0.0083 en el grupo de melanoma con vitiligo, y de 0.0174 en el grupo de melanoma sin vitiligo.

Con los valores anteriores se estimó un riesgo relativo (RR) de 0.67, con un intervalo de confianza de 95% entre 0.12 y 3.8.

DISCUSIÓN

En este estudio, el análisis de las variables sociodemográficas no reflejó diferencias entre grupos; la distribución por género, edad y estado civil fue homogénea.

Respecto a los antecedentes heredofamiliares de melanoma en familiares de primer grado tampoco hubo diferencia, un paciente de cada grupo de estudio presentó este antecedente.

La mediana del tiempo de evolución del melanoma fue de 48 meses en el grupo de melanoma sin vitiligo y 72 meses en el grupo de melanoma con vitiligo con una $p=0.183$. Esta diferencia de 24 meses que puede hacernos pensar que los pacientes con vitiligo vivieron más tiempo, deberemos tomarla con reservas pues recordemos que este tiempo de evolución parte desde el diagnóstico de la lesión primaria de melanoma, y no desde el diagnóstico de estadio III C-IV, que es a partir del cual estamos considerando medir la sobrevida.

En esta cohorte de pacientes, el tipo de melanoma predominante fue el acral lentiginoso seguido del nodular, y en el grupo de melanoma con vitiligo el tercer lugar lo ocupó el melanoma de primario desconocido. Este factor es importante pues el desconocimiento de la lesión primaria de melanoma, imposibilita su tratamiento inicial y por ende puede repercutir en la evolución y pronóstico de los pacientes. Aquí cabe resaltar que los pacientes con melanoma de primario desconocido, generalmente acuden a consulta directa a Oncología pues se detectan en estadios avanzados, y nunca tuvieron una revisión previa por dermatología, lo cual puede influir en la falta de diagnóstico de las lesiones primarias o lesiones sospechosas que determinan un diagnóstico temprano.

La topografía más frecuente fueron los miembros inferiores (el miembro inferior derecho con mayor frecuencia), lo cual es acorde a lo ya publicado en el país.

16

En ambos grupos el número de pacientes de cada estadio clínico de melanoma fue similar, por lo tanto el Breslow, la ulceración y los ganglios afectados en la biopsia tampoco reflejaron diferencias. La mediana del Breslow en el grupo de

melanoma con vitiligo fue 5.5 mm, y en el grupo de melanoma sin vitiligo fue 4 mm, con una $p= 0.317$. La ulceración se reportó en 22 pacientes del grupo de melanoma con vitiligo y en 29 pacientes del grupo de melanoma sin vitiligo, con una $p> 0.05$. La tasa de ganglios afectados tuvo una media entre ambos grupos de 0.5943. con una $p= 0.213$, lo cual tampoco demuestra diferencias.

Los pacientes con 0 mitosis por milímetro cuadrado en el grupo de melanoma con vitiligo fueron 4 de 17 (24%), y en el grupo de melanoma sin vitiligo fueron 3 de 32 (9%); el resto de pacientes en los cuales se reportaron las mitosis, 13 pacientes del grupo con vitiligo (76%) y 29 pacientes del grupo sin vitiligo (91%) tuvieron 1 o más mitosis por milímetro cuadrado, con una $p > 0.05$. Sabemos que éste es el segundo factor pronóstico para sobrevida más importante en melanoma, después del grosor tumoral (con una $p= 0.0001$), y que un índice mitótico mayor o igual a $1/\text{mm}^2$ disminuyen la sobrevida en los pacientes de forma significativa. Quizás este fue un factor que pudo influir en la sobrevida menor de los pacientes sin vitiligo, sin embargo un sesgo en estos datos es la desigualdad del número de pacientes en los cuales se reportó esta variable en los expedientes.

Consideramos como un área de oportunidad los datos faltantes que no pudieron ser extraídos de los expedientes debido a que no se reportaron en éstos. En el seguimiento posterior de esta cohorte de pacientes, creemos que deben excluirse los casos que no cuenten con la totalidad de estos registros (breslow, número de mitosis por milímetro cuadrado y ulceración), pues involucra un sesgo en el análisis de cada variable y en su impacto en el desenlace de los pacientes.

La deshidrogenasa láctica (DHL), factor pronóstico en pacientes con melanoma estadio IV, se encontró elevada en 1 paciente (de 7 pacientes) en estadio M1b y en 3 pacientes (de 10 pacientes) en estadio M1c del grupo de melanoma con vitiligo. En lo que corresponde al grupo de melanoma sin vitiligo, estuvo elevada en 2 pacientes (de un total de 8) en estadio M1b, y en 1 paciente (de un total de 9) en estadio M1c, el cual fue uno de los fallecidos. El resto de los pacientes de los diferentes estadios tuvieron una DHL normal al diagnóstico de estadio IIIC-IV. Este factor pronóstico tampoco creemos que haya hecho

diferencia en los desenlaces en esta cohorte, pues fue muy similar entre los grupos de estudio.

Al analizar las metástasis de cada grupo de estudio no se observaron diferencias; 77 pacientes presentaron metástasis a ganglios (38 pacientes del grupo de melanoma con vitiligo y 39 pacientes del grupo de melanoma sin vitiligo), 30 pacientes a pulmón (15 pacientes de cada grupo), 30 pacientes a otras regiones del cuerpo (15 pacientes de cada grupo; las regiones más frecuentes fueron: sistema nervioso central, hígado y hueso) y 9 pacientes a piel (4 pacientes del grupo con vitiligo y 5 pacientes del grupo sin vitiligo).

El tratamiento más empleado en los pacientes después del quirúrgico, fue la quimioterapia con dacarbacina (20 pacientes), seguida del taxol y carboplatino. El total de pacientes tratados con carboplatino, ipilimumab y vemurafenib, presentaron vitiligo; y el número de pacientes que lo presentaron después del diagnóstico de melanoma fueron: 2 de 3 pacientes con ipilimumab, 2 de 2 pacientes con vemurafenib y 4 de 6 pacientes con carboplatino.

En el análisis estadístico no hubo relación significativa entre el tipo de quimioterapia empleada y la aparición del vitiligo (si fue antes o después del melanoma), por lo que en este estudio puede considerarse al vitiligo como un factor independiente ($p = >0.05$).

Sería de gran utilidad analizar cuánto tiempo antes o después apareció el vitiligo, en relación a la fecha en que se empleó cada quimioterapia, y no tanto en relación a la fecha de diagnóstico de melanoma, para poder llegar a concluir si hubo relación causal significativa o no entre los tratamientos y el desarrollo de vitiligo.

Se han descrito casos de “despigmentación de pelo y piel” con terapias como ipilimumab y vemurafenib, sin embargo no se ha podido determinar la frecuencia de estos efectos debido a que los estudios involucran muy pocos casos o sólo son reportes de caso.^{48, 49, 50}

Al analizar el grupo de pacientes con vitiligo, se observó que la topografía más frecuente fue cabeza (24 de 45 pacientes), seguida de miembros inferiores (21 de 45 pacientes).

El 50% de los pacientes tuvieron una evolución del vitiligo de 104 semanas; la media entre ellos fue 163.04 semanas con una desviación estándar muy amplia (± 183.22) y valores mínimo y máximo muy dispersos (mínimo de 2 semanas y máximo de 832 semanas). La media en la cual los 16 pacientes desarrollaron vitiligo antes del melanoma fue de 42 semanas (± 47.9), y la media en la que los 29 pacientes desarrollaron vitiligo después del diagnóstico de melanoma fue de 21 semanas (± 17.7). Con el coeficiente de correlación lineal simple de Pearson entre el tiempo de evolución del melanoma (meses) y el tiempo de evolución del vitiligo (semanas), que fue mayor de 0 ($r^2 = 15$), con una $p=0.008$, podemos inferir que pudiera existir una tendencia a que el tiempo de evolución del vitiligo pueda explicarse o estar en función, del tiempo de evolución del melanoma.

Sólo 1 paciente del grupo de melanoma con vitiligo tenía antecedente de vitiligo en primos maternos; y de igual forma sólo 1 paciente de este mismo grupo, presentó una enfermedad autoinmune asociada (hipotiroidismo), la cual tenía 3 años de evolución diagnóstica (8 años de evolución del vitiligo, 10 años de evolución del melanoma y 5 años de evolución como estadio IV M1b).

Al analizar la sobrevida de los pacientes en ambos grupos (definida como el tiempo comprendido desde que cada paciente se diagnosticó como estadio III C- IV, hasta la fecha del cierre del estudio o la fecha de su fallecimiento según sea el caso), observamos que la media de sobrevida en esta población estudiada fue de 30.18 meses. Los pacientes en el grupo de melanoma con vitiligo tuvieron una sobrevida de 40.82 meses en promedio, mientras que los pacientes en el grupo de melanoma sin vitiligo tuvieron una media de sobrevida de 19.83 meses.

El riesgo relativo (RR) comprendido entre la densidad de incidencia de mortalidad de los pacientes del grupo con vitiligo (0.0083) y los pacientes del grupo sin vitiligo (0.0174) fue de 0.67, con un intervalo de confianza de 95% entre 0.12 y 3.8. Lo anterior probablemente podría indicar en esta población de estudio, un factor protector para fallecer más tardíamente en el grupo con vitiligo.

En la gráfica de sobrevida se observa el comportamiento tan distinto de los dos grupos de estudio, con una sobrevida estadísticamente significativa mayor en el grupo con vitiligo (Log-Rank 10.41 y Wilcoxon 13.03).

Si analizamos los 5 pacientes fallecidos, podemos observar que los 2 pacientes del grupo de melanoma con vitiligo tuvieron una sobrevida de 16.76 meses y 11.24 meses; mientras que los 3 pacientes del grupo de melanoma sin vitiligo tuvieron una sobrevida de 45.70 meses, 52.76 meses y 9.17 meses. No encontramos una razón que explique con exactitud estos resultados, y creemos que no podemos basar nuestras conclusiones en una serie tan pequeña de pacientes fallecidos y en una cohorte que aún tiene poco tiempo de seguimiento. Consideramos que este estudio apoya la relación observada entre el melanoma y el vitiligo previamente descrita por otros autores, sin embargo, habrá que ver cómo se comporta el resto de los pacientes a lo largo del tiempo para ver si esto es estadísticamente significativo, y llegar así a concluir si el vitiligo pueda considerarse como un factor pronóstico favorable independiente en pacientes con melanoma.

Respecto al vitiligo en los 2 pacientes fallecidos, uno de ellos lo presentó localizado a cabeza en piel cabelluda y cara (su lesión primaria de melanoma fue en piel cabelluda); y el otro paciente lo presentó diseminado a miembros superiores, miembros inferiores, tronco y peritumoral (y su lesión primaria de melanoma fue en miembro inferior izquierdo).

Hasta el momento de la redacción del presente trabajo, los autores no tenemos conocimiento de un estudio en México que estudie el impacto que tiene el vitiligo en la sobrevida de pacientes con melanoma.

Actualmente se investigan múltiples vías de señalización en el desarrollo de melanoma para ofrecer tratamientos que hasta hoy no han impactado significativamente en la sobrevida global de los pacientes. Sin duda, esta relación observada hace años entre melanoma y vitiligo, es una puerta abierta para seguir estudiando más a fondo el tipo de antígenos que tienen en común los melanocitos del melanoma y los normales, sobre los cuales reaccionan los linfocitos T CD8+ en estas patologías que vemos se encuentran asociadas.

Como dermatólogos, estos hallazgos descritos desde hace más de 40 años entre los pacientes con melanoma y vitiligo, deberán influir en la realización de una exploración física minuciosa de los pacientes que presenten estos diagnósticos tanto de forma concomitante como independiente.

Sin duda nuestro entrenamiento es fundamental en el diagnóstico temprano de melanoma y dada la importancia pronóstica que pareciera tener el vitiligo, éste es un signo clínico que no puede escapar de nuestros ojos.

CONCLUSIONES

Analizando a todos los pacientes de acuerdo a su grupo de estudio, podemos concluir que en esta cohorte los pacientes con melanoma en estadio III C- IV que presentaron vitiligo, tuvieron mayor sobrevida comparada con los pacientes con melanoma de igual estadio pero que no tuvieron vitiligo.

En nuestro estudio no se encontró ninguna diferencia significativa en las variables sociodemográficas, ni en las características del melanoma (Breslow, ulceración, mitosis, ganglios afectados en biopsia, estadio de melanoma) entre ambos grupos, que pudieran haber influido en los desenlaces de la sobrevida.

Los resultados que hasta ahora se obtuvieron en este estudio nos exhortan a seguir explorando el comportamiento de esta cohorte en el tiempo, para en un futuro poder concluir si el vitiligo realmente condiciona un factor pronóstico en la sobrevida de los pacientes con melanoma, y determinar si este impacto está en función de algunos estadios de la enfermedad y si todos estos hallazgos encontrados en la literatura mundial son reproducibles para nuestra población mexicana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Secretaría de Salud. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, 2001. Disponible en <http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/rhnm-01/rhn01.htm#INFORMACIONNACIONAL>
2. Perfil epidemiológico de los Tumores malignos en México. Casos de cáncer panorama internacional. Informe de Cáncer Organización Mundial de Salud. Junio 2011. SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD/Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México.
3. Miller, Arlo y Mihm Martin. Melanoma. Review Article. N Engl J Med 2006, 355:51-65.
4. Secretaría de Salud (MX). Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Ed. 2003. In: Cáncer de piel. México, DF: Secretaría de Salud; c2011. [[Links](#)]
5. Secretaría de Salud (MX). Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Ed. 2003. In: Mortalidad por tumores malignos. México, DF: Secretaría de Salud; c2011. [[Links](#)]
6. Martínez-Saíd H, Cuellar-Hubbe M, Barrón Velásquez E, Padilla RA, Herrera-Gómez A, López Graniel CM, et al. Epidemiology of cutaneous melanoma in Mexico (1980-2002). Eur J Surg Oncol. 2004;30(2):163.
7. Tso H, Atkins M, Sober A. Management of cutaneous melanoma. N Engl J Med 2004;351:998-1012.
8. Donis A, Asz D, Fonte V. Melanoma cutáneo primario. Primera Parte. DCMQ 8;3;2010 p. 203-9
9. Desmond RA, Soong SJ. "Epidemiology of malignant melanoma". Surg Clin North Am 2003; 83 (1):1-29
10. De la Fuente-García y Ocampo-Candiani. Melanoma Cutáneo. Artículo de Revisión. Gac Méd Méx Vol. 146 No. 2, 2010
11. Rigel Darrell y Carucci John. Malignant Melanoma: Prevention, Early Detection, and Treatment in the 21st Century. Ca Cancer J Clin 2000: 50:215-236

12. Carlson J. Andrew, Linette Gerald, Aplin Andrew, Ng Bernard, Slominski Andrzej. Melanocyte Receptors: Clinical Implications and Therapeutic Relevance. *Dermatol Clin* 25 (2007): 541-557.
13. Rigel, Friedman, Dzubow, et al. *Cáncer de piel*. Elsevier Saunders, España, 2006
14. Kumar, Abbas, Fausto. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease 7th Ed*. Elsevier Saunders, EUA, 2005
15. Wolff, Goldsmith, Katz, Gilchrest, Paller and Leffell. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. Editorial Panamericana. 2009. Séptima edición. Tomo 2: página 1134- 1156
16. Soberanes-Cerino y Herrera – Goepfert. Melanoma cutáneo primario: factores de pronóstico en pacientes mexicanos. *Actas de Dermatología y Dermatopatología*. 2005. Vol. 5, Número1 y 2. Páginas: 22-29.
17. Balch Charles, Gershenwald Jeffrey, Soong Seng et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol*, 2009. 27:6199-6206.
18. Zaballos P, Carrera C, Pulg S, Malveyh J. Criterios dermatoscópicos para el diagnóstico de melanoma. *Med Cutan Iber Lat Am* 2004; 32 (1): 3-17.
19. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma: comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 1988;318:1159-62.
20. Balch CM, Soong SJ, Smith T, et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol* 2001;8:101-8.
21. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5- cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer* 2000;89:1495-501
22. Balch CM, Soong SW, Gershenwald J, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic Factors Analysis of 17,600 Melanoma Patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *J Clin Oncol* Aug 2001; 19 (16): 3622-3634.

23. Primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma. Gaceta Mexicana de Oncología. Sociedad Mexicana de Oncología A.C. Volumen 4, Suplemento 2, 2005.
24. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systemic review of 41 randomized clinical trials. *Lancet Oncol* 2003;4:748-59
25. Middleton MR, Grob JJ, Aaron N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18:158-62
26. Cocconi G, Bella M, Calabresi F, et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus tamoxifeno. *N Engl J Med* 1992;327:516-23
12. Argawala SS, Kirwood JM. Interferons in melanoma. *Curr Opin Oncol.* 1996;9 :167-174
27. Falkson CI, Ibrahim J, Kirwood JM, et al. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with tamoxifeno versus dacarbazine with interferon-alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifeno e interferon alpha-2b in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 1743-51
28. Atkins MB. Management of stage IV melanoma. Educational Book, Spring; ASCO 2002, 175-183
29. Tejera-Vaquerizo, Solís-García, Ríos- Martín y Moreno-Ramírez. Factores pronósticos en el melanoma cutáneo primario no incluidos en la clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102(4):255—263
30. Miller JG, Mac Neil S. Gender and cutaneous melanoma. *Br J Dermatol.* 1997;136:657—65.
31. Garbe C, Büttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, et al. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer.* 1995;75:2492—8.
32. Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Metzler G, Moehrle M, et al. Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer.* 2008;112:1795—804.
33. Alikhan A, Felsten LM, Daly M , Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life,

- diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:473-91.
34. Jurado Santa Cruz Fermín. Vitiligo. *Rev Fac Med UNAM* Vol.46 No.4 Julio-Agosto, 2003
 35. Nordlund JJ, Kirkwood JM, Forget BM et al. Vitiligo in patients with metastatic melanoma: a good prognostic sign. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9:689–696.
 36. Bystryń, JC, Rigel D, Friedman RJ, Kopf A. Prognostic Significance of Hypopigmentation in Malignant Melanoma. *Arch Dermatol* 1987;123:1053-1055.
 37. Rigel DS, Rogers GS, Friedman RJ, et al: Prognosis in malignant melanoma. *Dermatol Clin* 1985;3:309-314
 38. Phan GQ, Attia P, Steinberg SM et al. Factors associated with response to high-dose interleukin-2 in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19:3477–3482.
 39. Boasberg PD, Hoon DS, Piro LD et al. Enhanced survival associated with vitiligo expression during maintenance biotherapy for metastatic melanoma. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2658–2663.
 40. Gogas H, Ioannovich J, Dafni U et al. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N Engl J Med* 2006; 354:709–718.
 41. Hartmann A, Bedenk C, Keikavoussi P et al. Vitiligo and melanoma-associated hypopigmentation (MAH): shared and discriminative features. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6(12): 1053–1059.
 42. P. Quaglino, F. Marengo, S. Osella-Abate et al. Vitiligo is an independent favourable prognostic factor in stage III and IV metastatic melanoma patients: results from a single-institution hospital-based observational cohort study. *Annals of Oncology* 2010; 21: 409–414.
 43. Guillot B, Blazquez L, Bessis D, et al. A prospective study of cutaneous adverse events induced by low-dose alpha-interferon treatment for malignant melanoma. *Dermatology* 2004;208:49-54.
 44. Luiten RM, Kueter EW, Mooi W, et al. Immunogenicity, including vitiligo, and feasibility of vaccination with autologous GM-CSF-transduced tumor cells in metastatic melanoma patients. *J Clin Oncol* 2005;23:8978-8991.

45. Fisher, L. D., Van Belle, G. *Biostatistics. A Methodology for the Health Sciences*. John Wiley and Sons Inc. New York. 1993.
46. Kuehl, Robert O. *Diseño de Experimentos*. 2ª edición. Internacional Thomson Editores México, 2001.
47. Hollander, M. and Wolfe, D. A. *Nomparametric Statistical Methods*. 2nd edition. John Wiley and Sons, Inc. New York, 1999.
48. Attia P, Phan GQ, Maker et al. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6043-53.
49. Ribas A, Camacho LH, López-Berestein G et al. Antitumor activity in melanoma and anti-self responses in a phase I trial with the anti-cytotoxic T lymphocyte- associated antigen 4 monoclonal antibody CP-675, 206. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8968-77.
50. Schad K, Baumann Conzett K, Zipser MC et al. Mitogen- activated protein / extracellular signal- regulated kinase kinase inhibition results in biphasic alteration of epidermal homeostasis with keratinocytic apoptosis and pigmentation disorders. *Clin Cancer Res* 2010; 16:1058-64

ANEXOS

ICONOGRAFIA: ASPECTOS CLÍNICOS



Imagen 01



Imagen 02



Imagen 03



Imagen 04



Imagen 05



Imagen 06



Imagen 07



Imagen 08



Imagen 09



Imagen 10

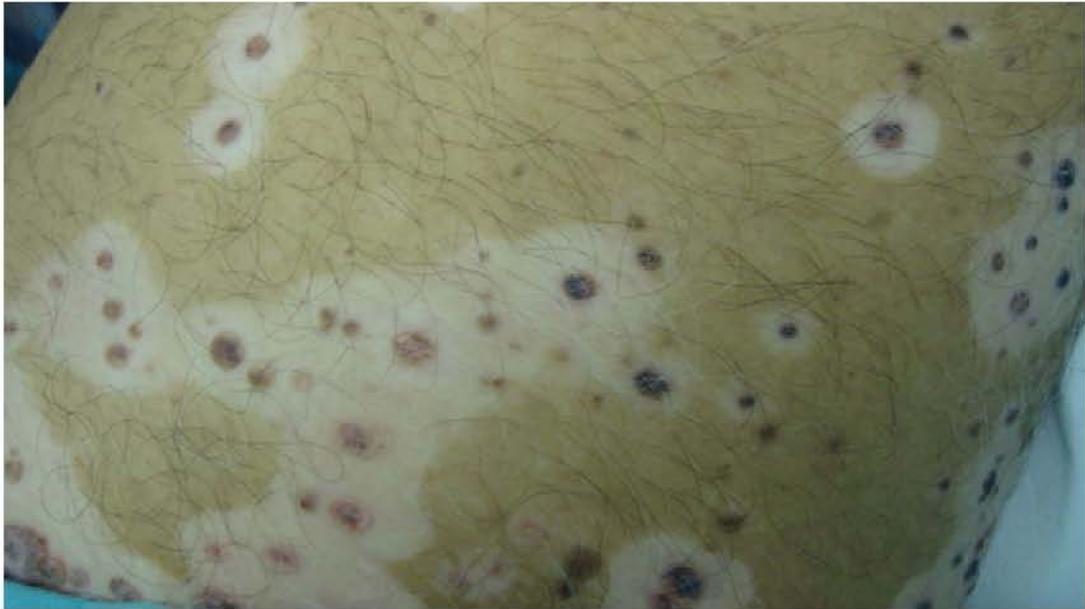


Imagen 11

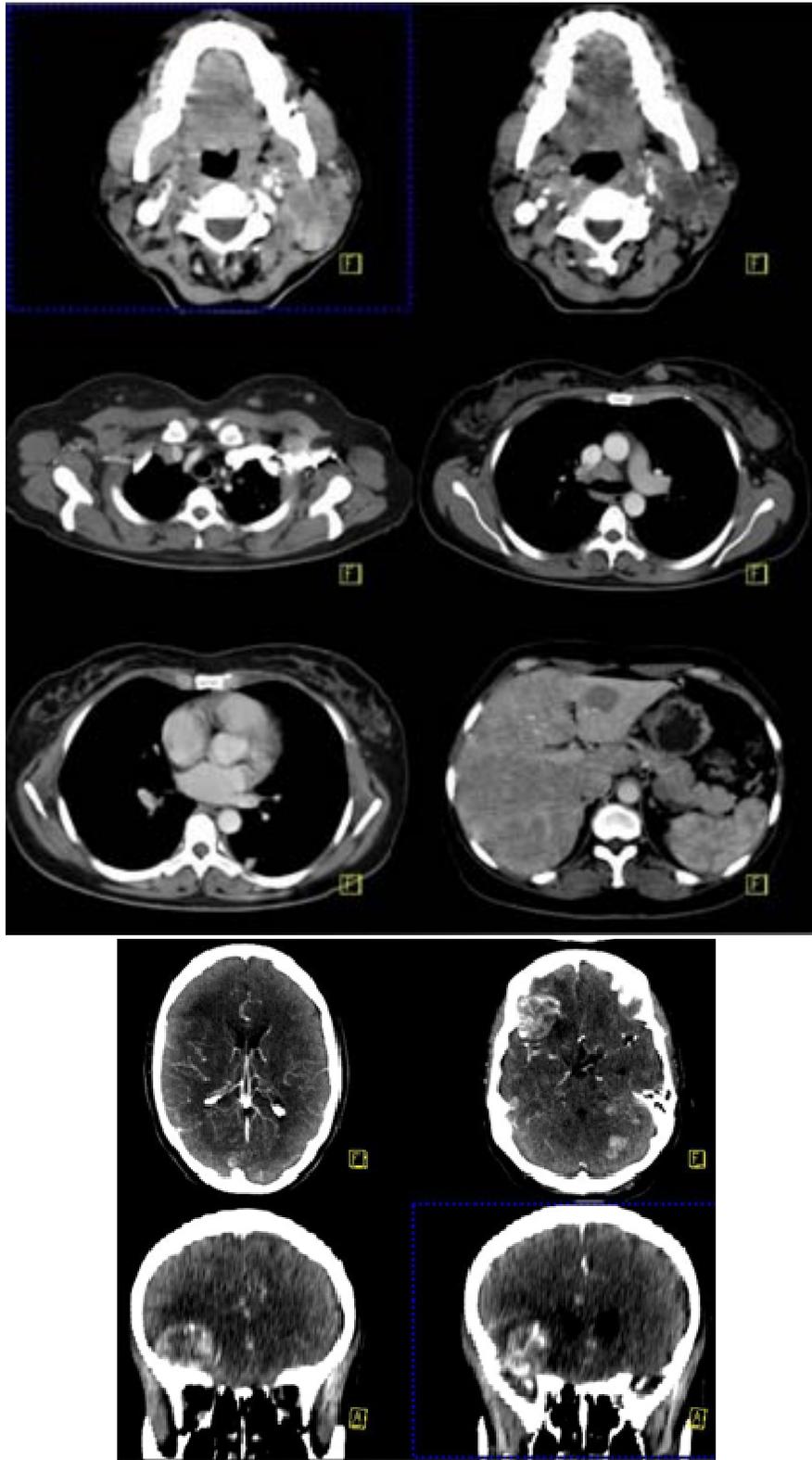


Imagen 12

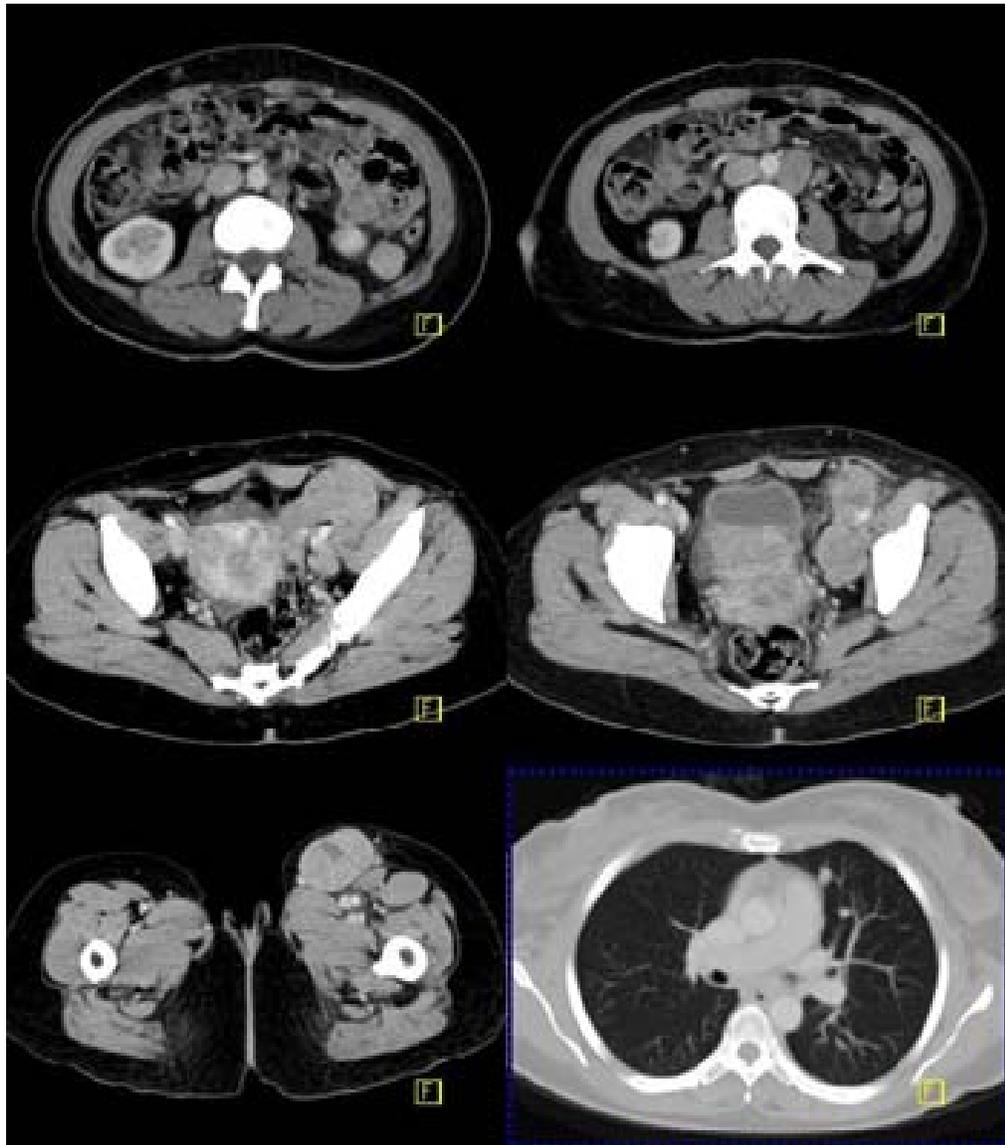


Imagen 13

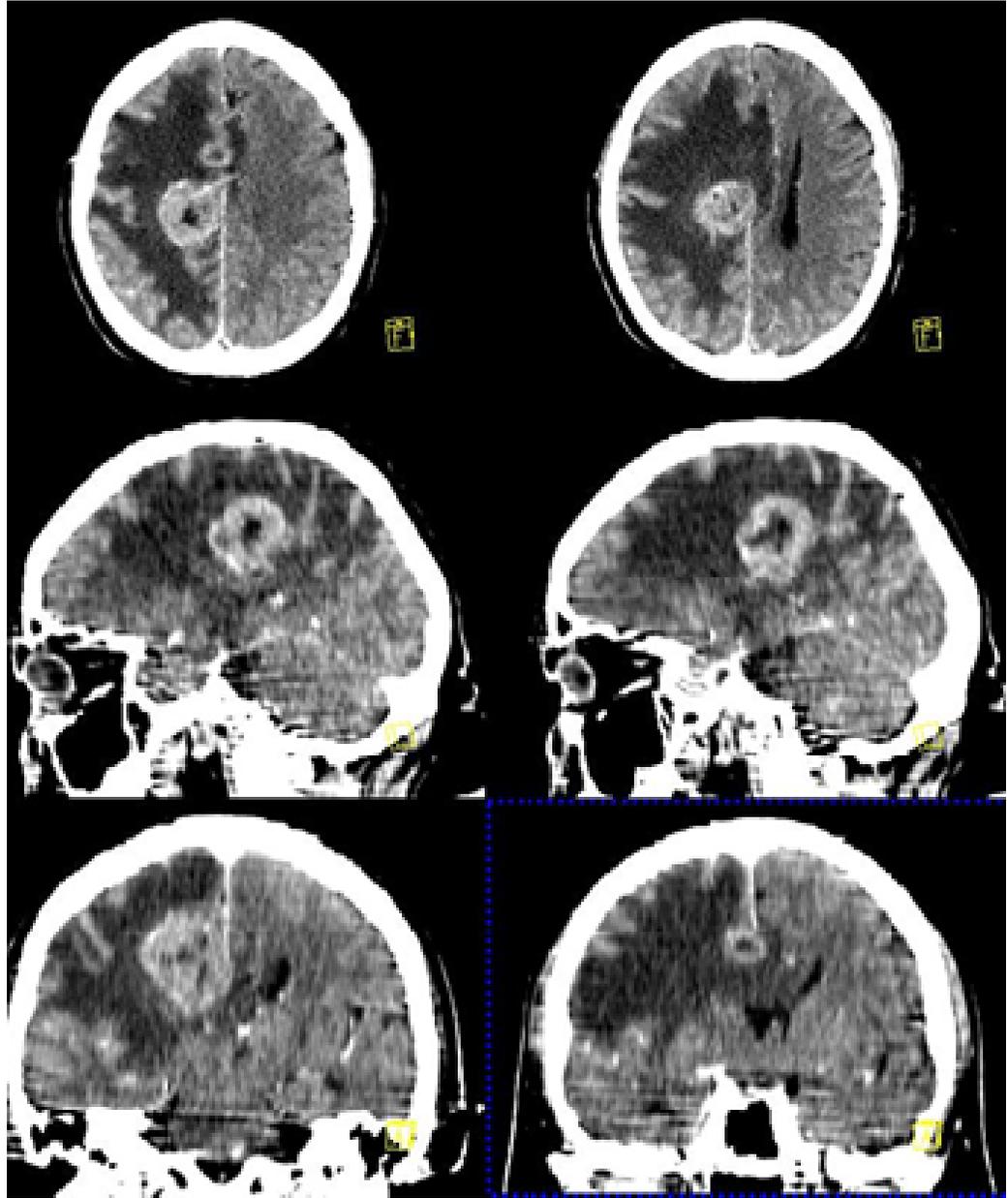
IMÁGENES RADIOLÓGICAS SERIADAS POR PACIENTE



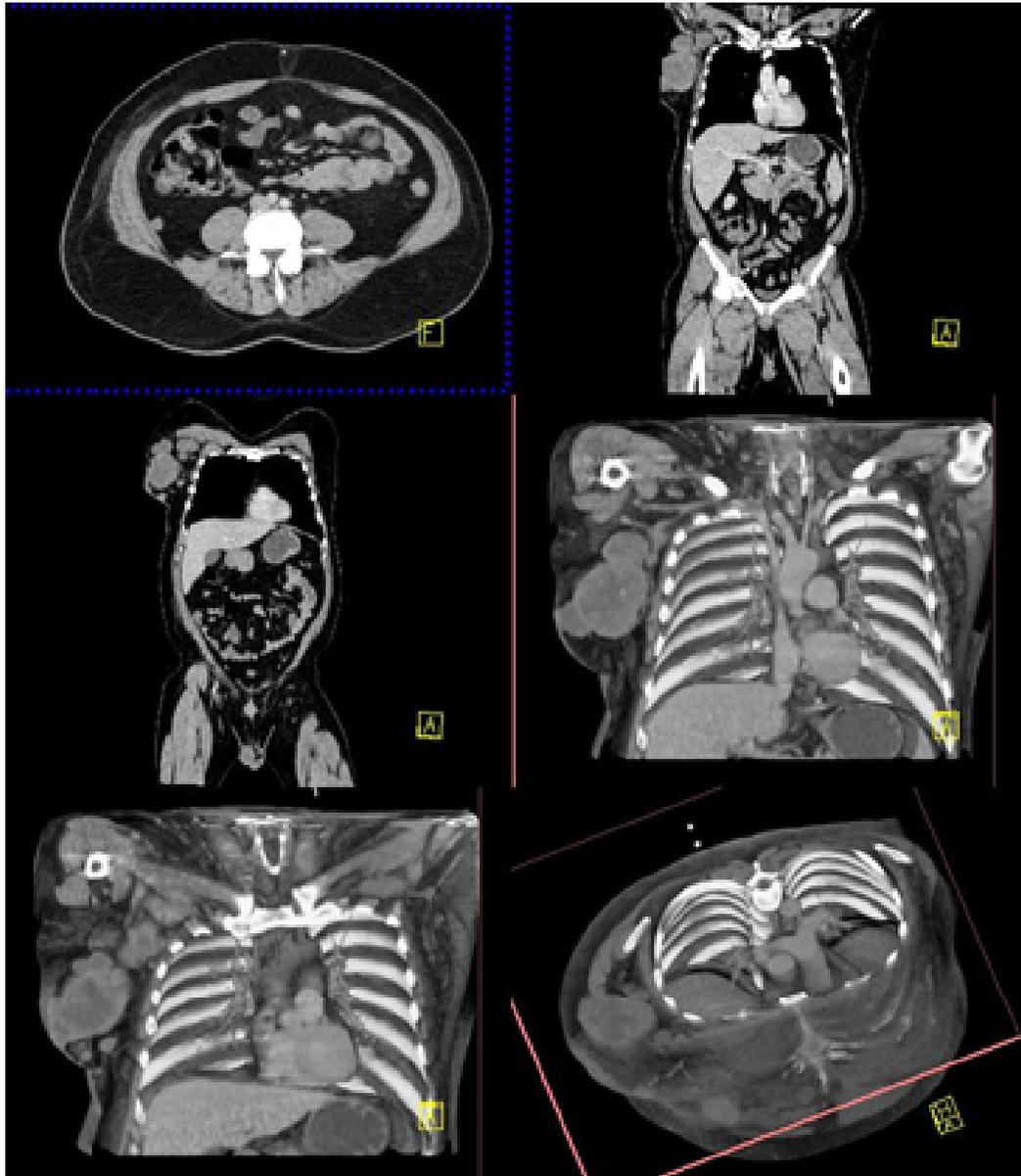
Serie 01 (1)



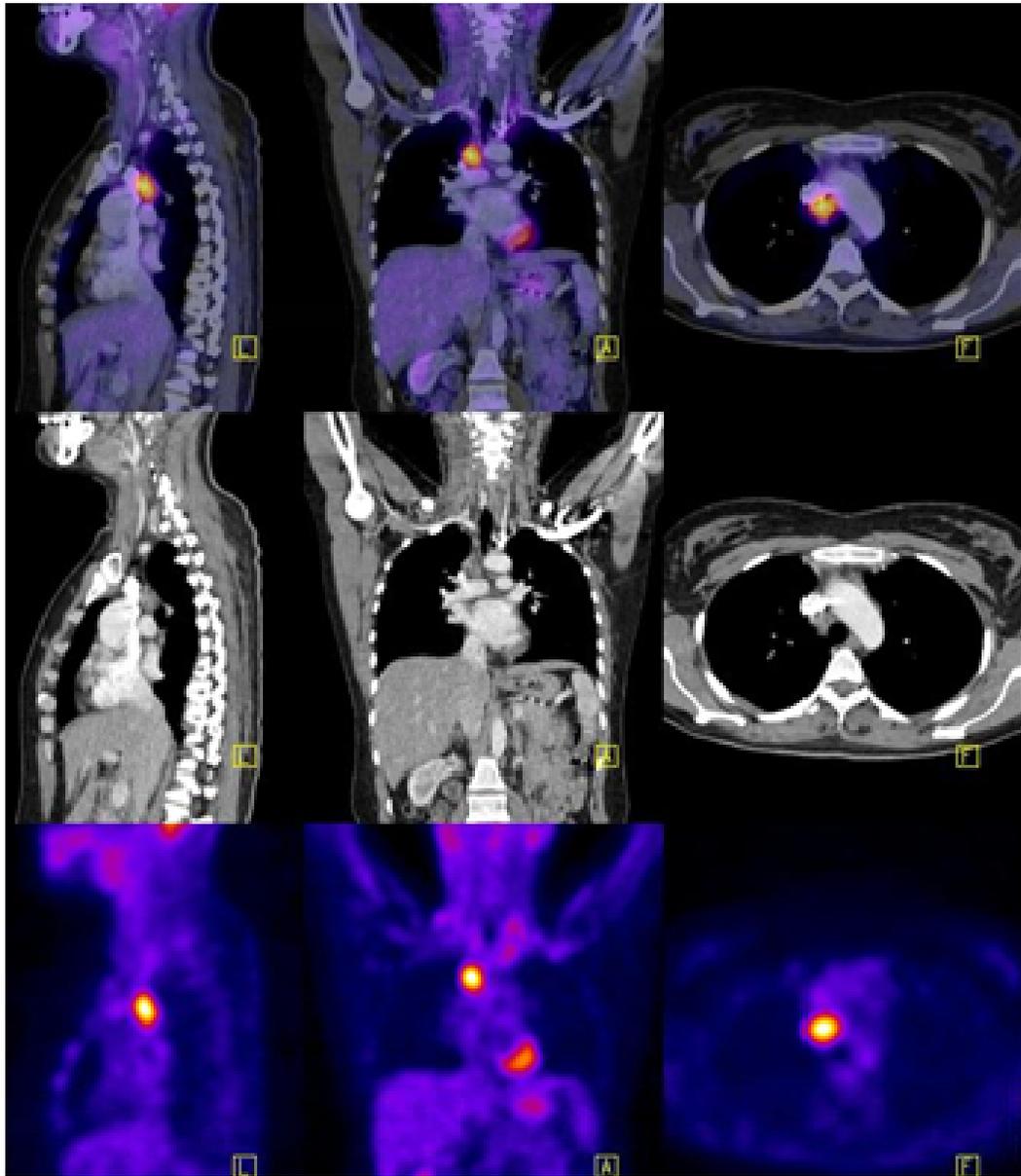
Serie 01 (2)



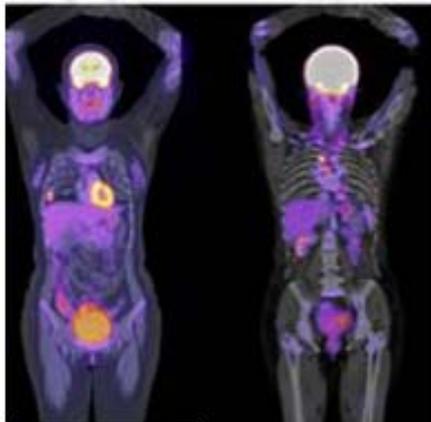
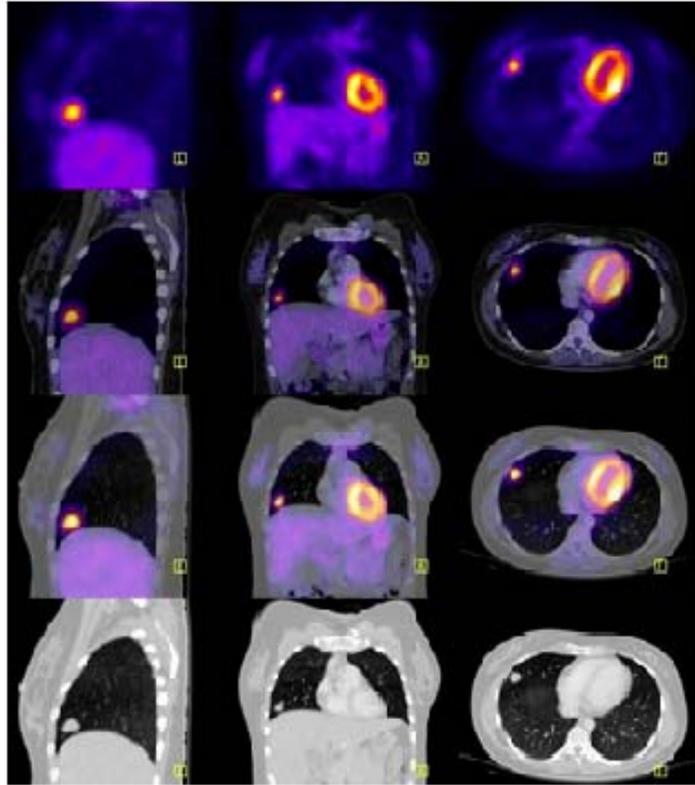
Serie 02 (1)



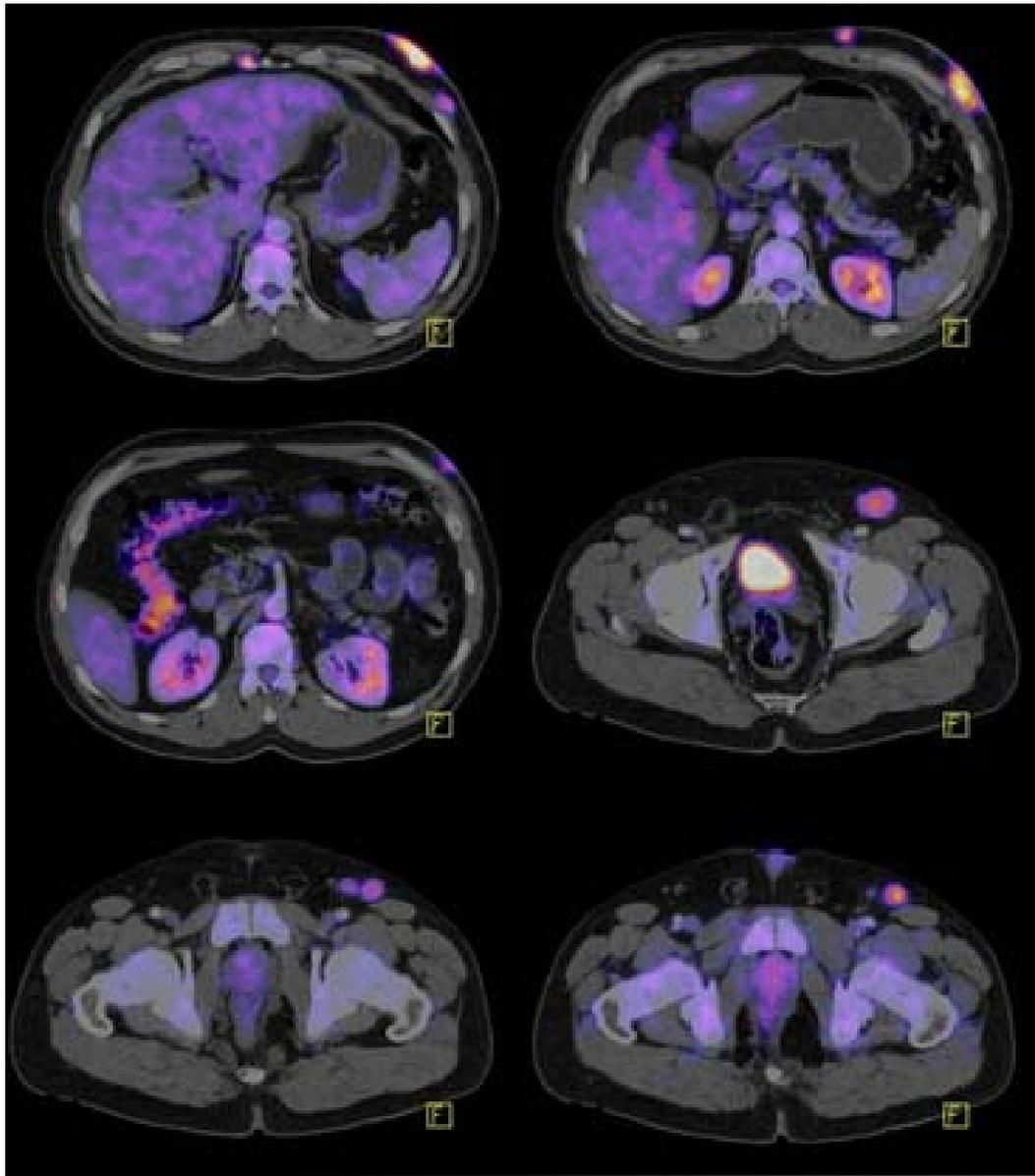
Serie 02 (2)



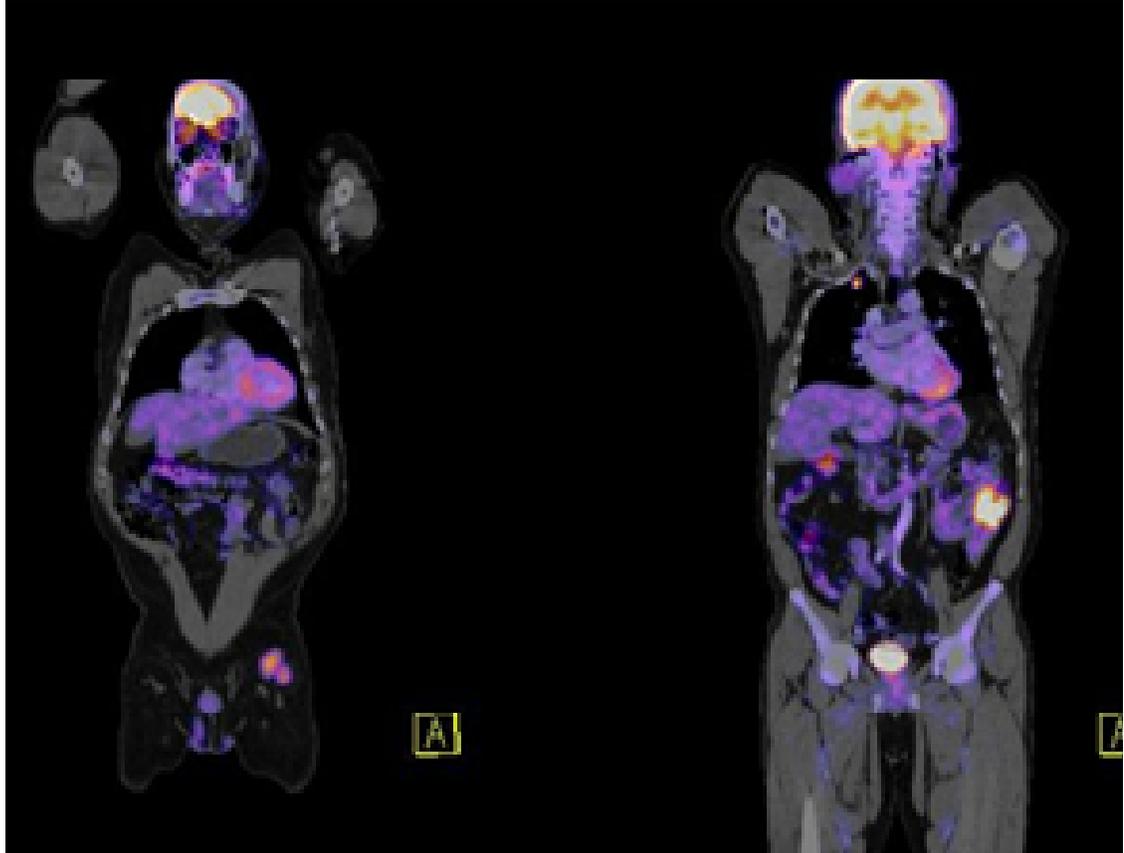
Serie 03 (1)



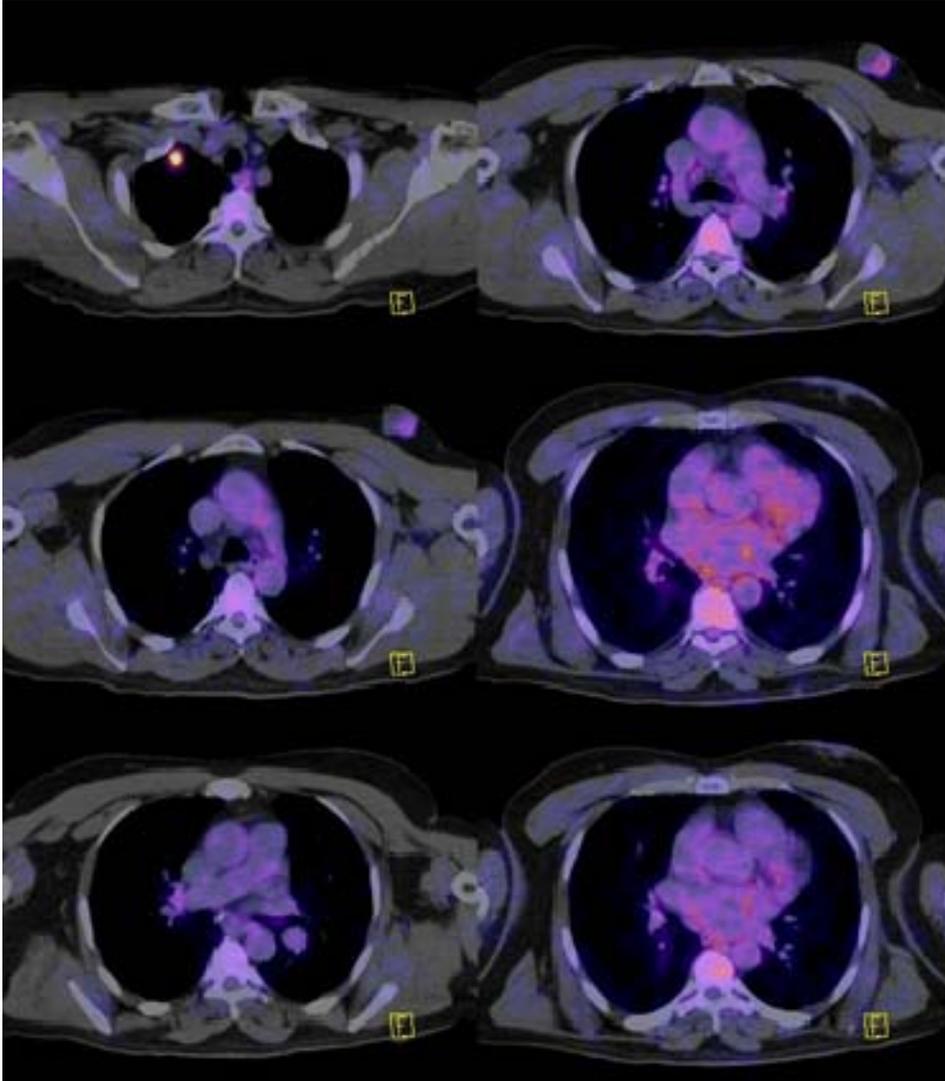
Serie 03 (2)



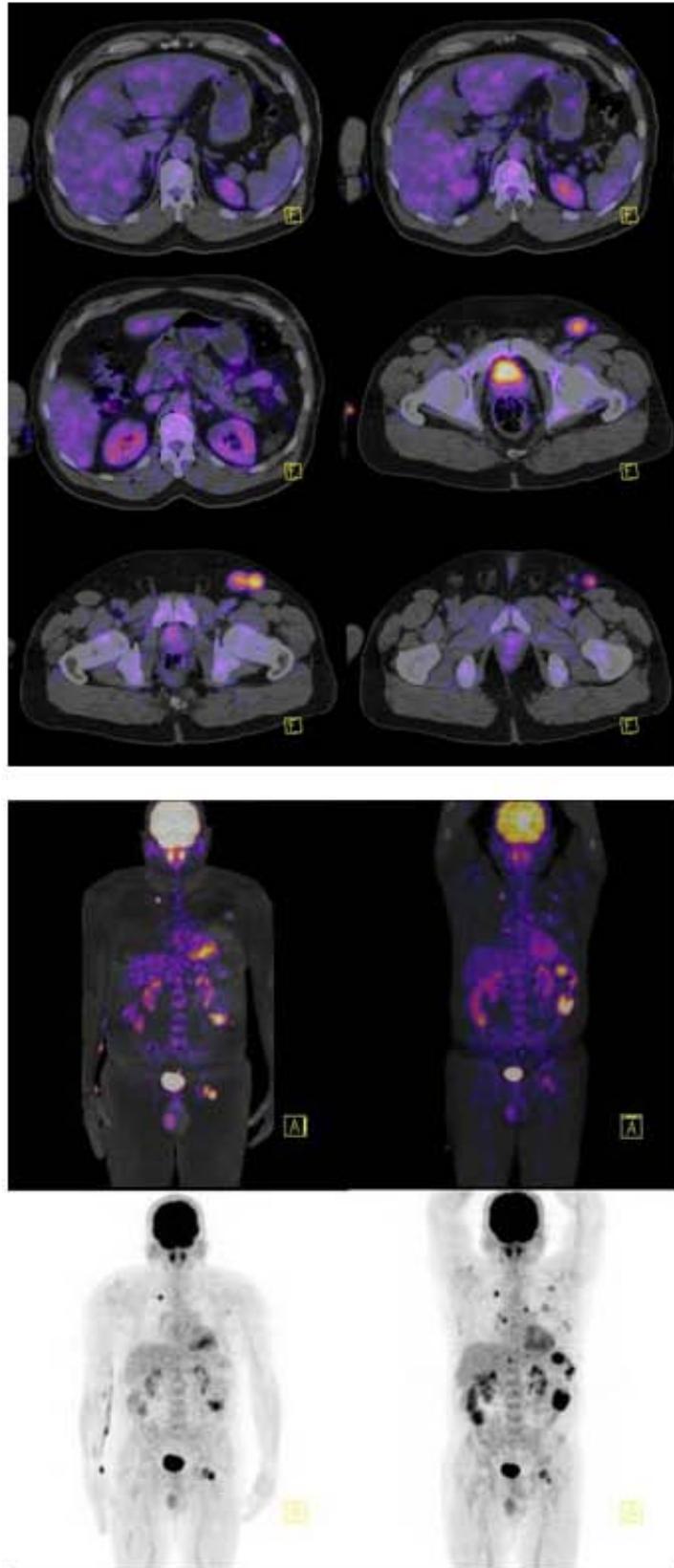
Serie 04 (1)

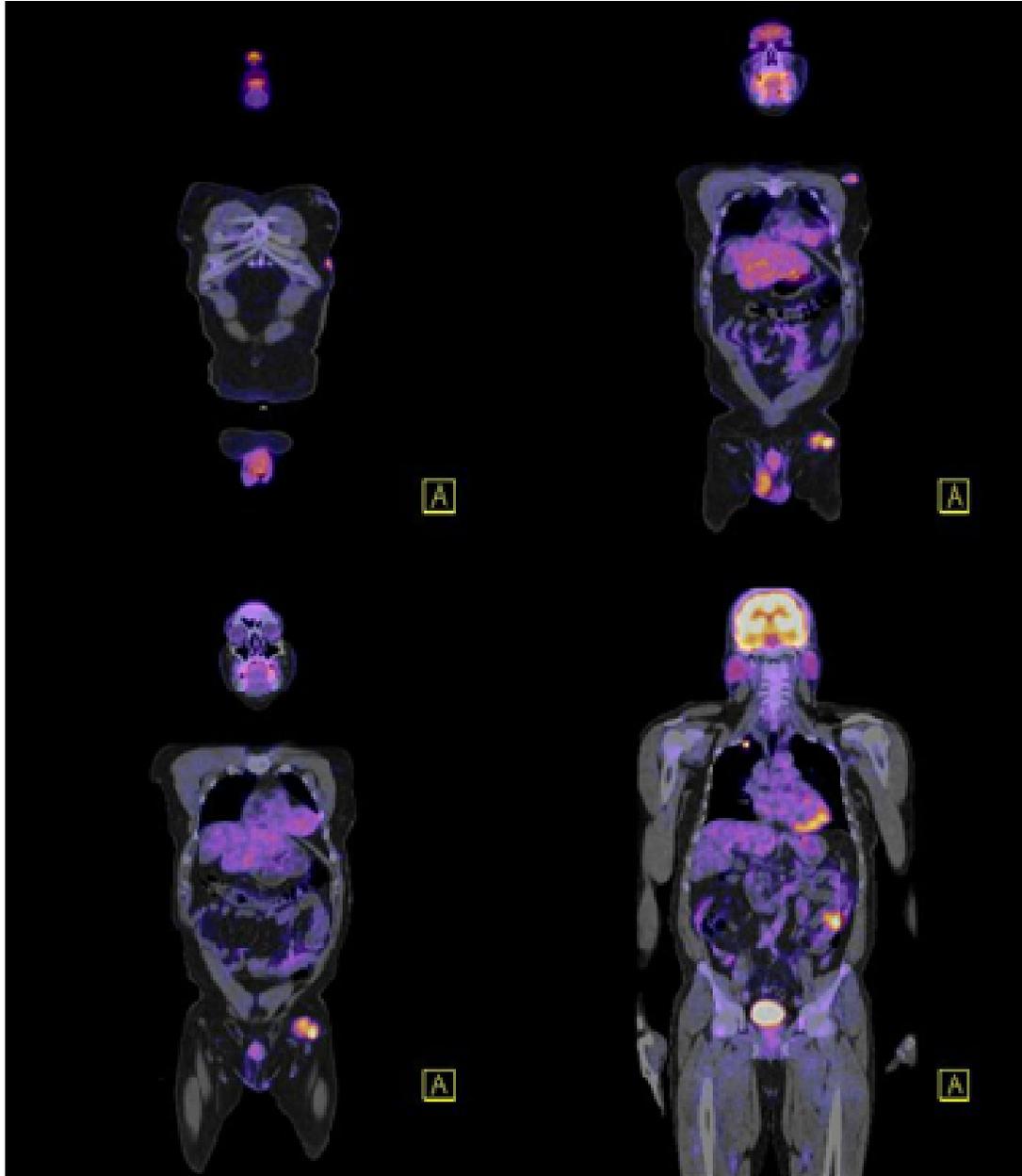


Serie 04 (2)

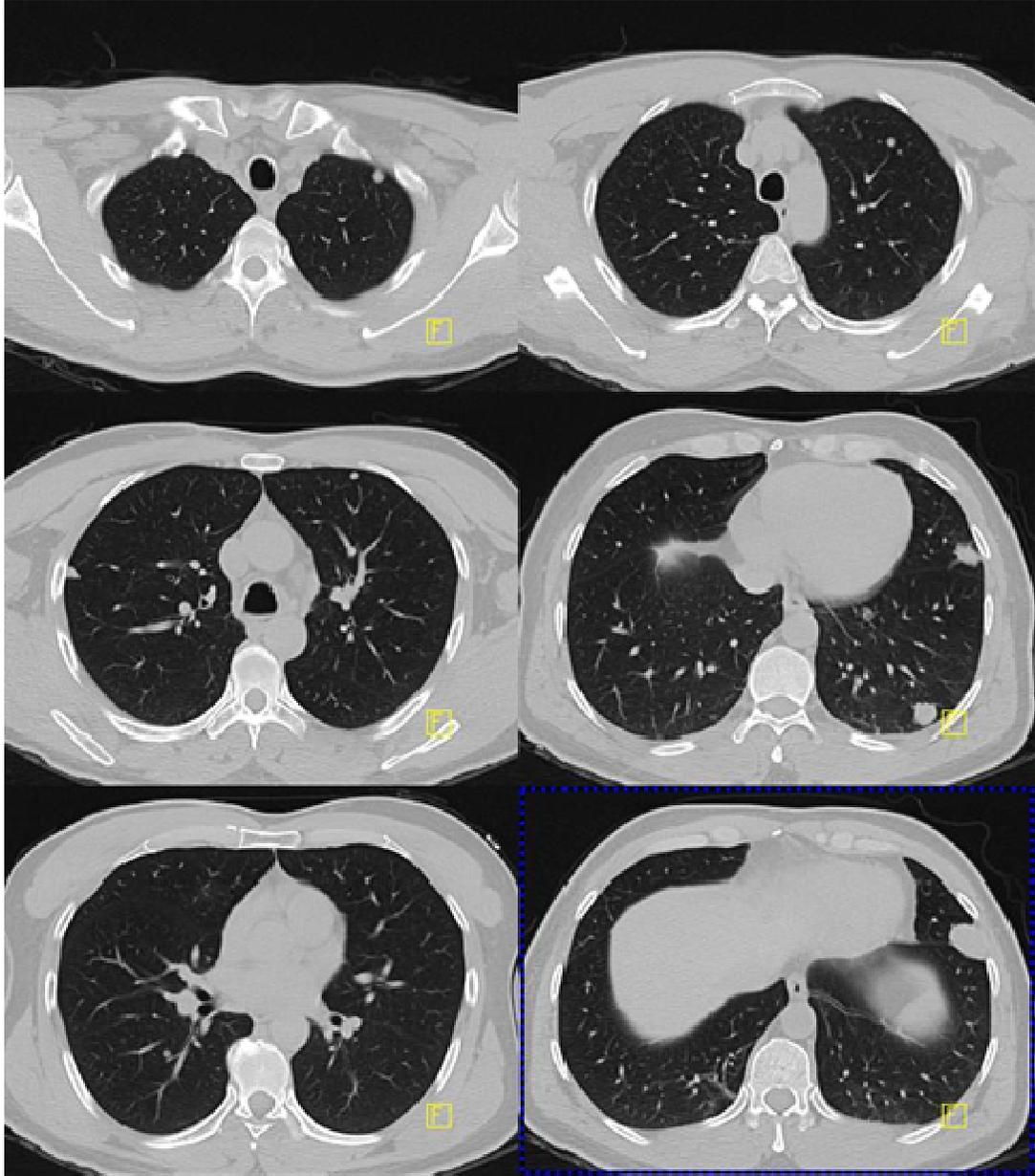


Serie 04 (3)

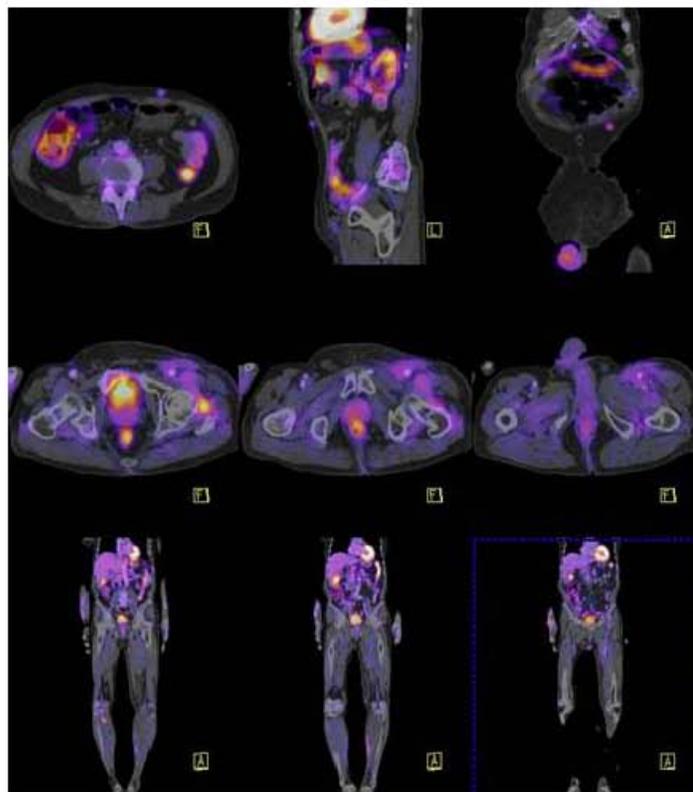
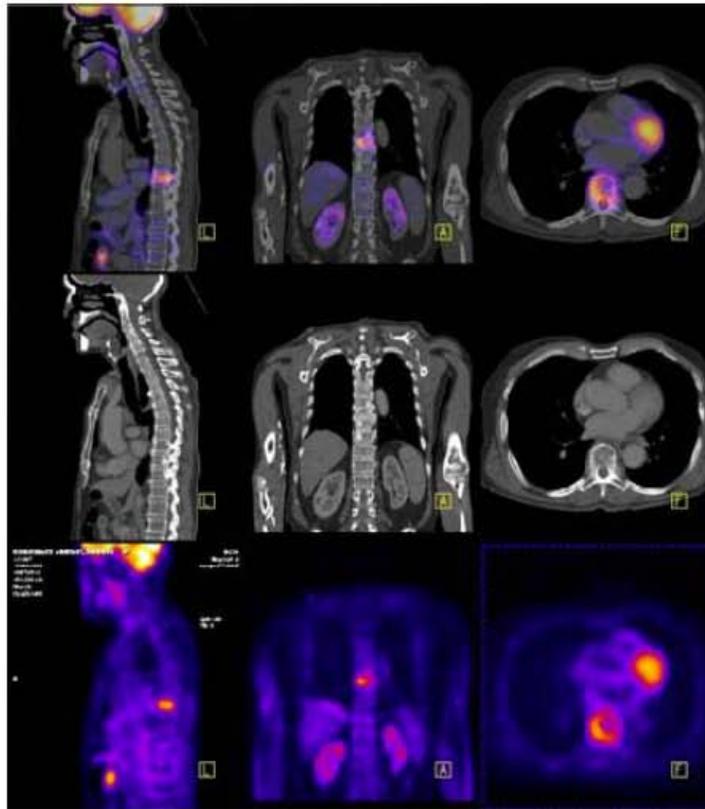




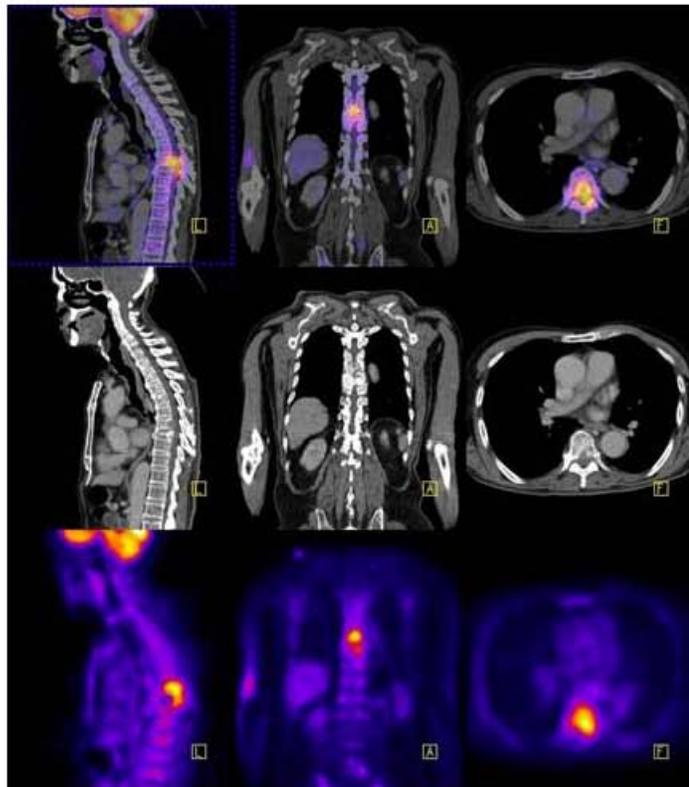
Serie 04 (5)



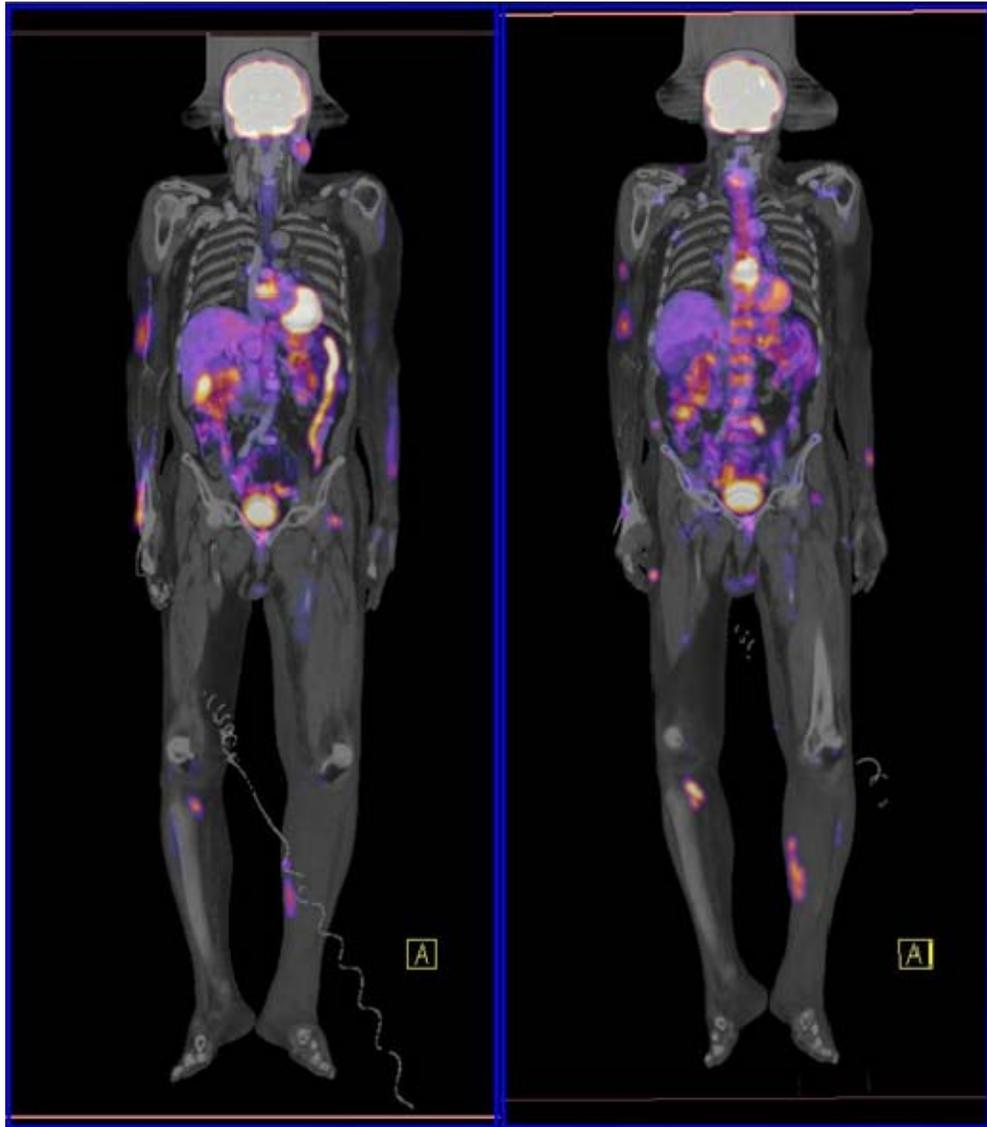
Serie 05



Serie 06 (1)



Serie 06 (2)



Serie 06 (3)

ESTUDIO : **"IMPACTO DE LA PRESENCIA DE VITILIGO EN LA SOBREVIDA DE PACIENTES CON MELANOMA MALIGNO EN ESTADIO III C- IV"**

❖ **PRIMERA VISITA** HOJA DE RECOLECCION DE DATOS FECHA: / /

FOTOTIPO

Datos Generales	
No. Paciente/ Expediente	
Iniciales de nombre	
Edad	
Sexo	Masculino <input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/>
Ocupación	
Estado Civil	Soltero <input type="checkbox"/> Conviviendo en pareja <input type="checkbox"/> Sin pareja (viudo, divorciado, separado) <input type="checkbox"/>
Teléfonos (de preferencia dos)	
Dirección	
Características del melanoma	
Historia de melanoma en familiares de 1º grado	
Tiempo de evolución	
Tiempo de evolución a partir del diagnóstico de melanoma ESTADIO III C- IV	
Tipo de melanoma (nodular, acral lentiginoso, melanoma lentigo maligno, extensión superficial, de mucosas, entre otros)	
Topografía	
Reporte histopatológico	Breslow <input type="text"/> Ulceración <input type="text"/> No. De mitosis <input type="text"/> Ganglios linfáticos <input type="text"/>
Estadio IV	M1a <input type="checkbox"/> M1b <input type="checkbox"/> M1c <input type="checkbox"/>
Estadio III C	
Localización de metástasis	Piel <input type="checkbox"/> Tejido celular subcutáneo <input type="checkbox"/> Ganglios linfáticos <input type="checkbox"/> Pulmón <input type="checkbox"/> Otras vísceras: (especificar) <input type="text"/>
Tratamientos previos	
Características del vitiligo (MENCIONAR SI NO LO PRESENTA):	
Tiempo de evolución	
Topografía	
Clasificación	Localizado (un segmento corporal) <input type="checkbox"/> Tipo Diseminado (dos o más segmentos corporales, < 75% superficie corporal) <input type="checkbox"/> Generalizado (mayor o igual a 75% de superficie corporal) Tipo B <input type="checkbox"/>
Enfermedades autoinmunes	
Historia familiar de vitiligo	

ESTUDIO : “IMPACTO DE LA PRESENCIA DE VITILIGO EN LA SOBREVIDA DE PACIENTES CON MELANOMA MALIGNO EN ESTADIO III C- IV”

❖ VISITAS SUBSECUENTES HOJA DE RECOLECCION DE DATOS FECHA: / /

Datos Generales	
No. Paciente/ Expediente	
Iniciales de nombre	
Características del melanoma	
Estadio IV	M1a <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Estadio III C	
Localización de metástasis	Piel <input type="checkbox"/> o celular subcutáneo <input type="checkbox"/> Ganglios <input type="checkbox"/> áticos <input type="checkbox"/> Pulmón <input type="checkbox"/> vs vísceras: (especificar) <input type="checkbox"/> _____
Tratamientos previos	
Características del vitiligo (MENCIONAR SI NO LO PRESENTA):	
Tiempo de evolución	
Topografía	
Clasificación	Localizado (un segmento corporal) <input type="checkbox"/> Diseminado (dos o más segmentos corporales, < 75% superficie corporal) <input type="checkbox"/> TIPO A <input type="checkbox"/> Generalizado (mayor o igual a 75% de superficie corporal) <input type="checkbox"/> TIPO B <input type="checkbox"/>
Enfermedades autoinmunes	

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se me ha informado que este estudio consiste en la recolección de datos respecto a mis padecimientos médicos, exploración física y dermatológica, así como datos personales que servirán para que los médicos me contacten en caso necesario para preguntar sobre mi evolución.

De igual forma se me ha explicado que este estudio no implica NINGÚN riesgo para mi salud o integridad; que mi participación es totalmente voluntaria y que puedo abandonar dicho protocolo de estudio cuando yo lo desee, y seguiré recibiendo la atención médica de igual manera.

Se me ha explicado la importancia del estudio respecto a recabar datos epidemiológicos, así como posibles factores y mecanismos implicados en la fisiopatología del melanoma maligno, que pueden ayudar al mejor entendimiento de este padecimiento.

He tenido tiempo para considerar mi participación y de hacer preguntas, mismas que han sido contestadas satisfactoriamente. Considerando lo anterior, acepto participar en el estudio: **“Impacto de la presencia de vitiligo en la sobrevida de pacientes con melanoma maligno en estadio III C- IV”**.

Nombre y firma del paciente: _____

Testigo 1: _____

Testigo 2: _____

Dra. María Teresa Vega

Dra. Elena Cinthlely Martínez Guerra Teléfono: (044) 55 91101890

Nombre del artículo	Revista /Año	Autores/ Nacionalidad	Tipo de estudio	Población	Intervención	Resultados	Observaciones	Nivel de evidencia / Grado de recomendación
Vitiligo in patients with metastatic melanoma: a good prognostic sign	J Am Acad Dermatol 1983; 9: 689–696.	Nordlund, Kirkwood, Forget BM et al Australia; Sydney	Descriptivo Longitudinal Observacional Retrospectivo	N= 51 Melanoma estadio I-III y vitiligo E1 21 E2 29 E III 1		Supervivencia 5 años: 33 pacientes 65% 10 años: 25 pacientes. 50% Topografía y morfología del vitiligo atípica.	La sobrevida es similar a la actual (antes no había avance en tratamiento) A pesar de enfermedad avanzada y topografía de mal pronóstico.	NE III
Prognostic Significance of Hypopigmentation in Malignant Melanoma	Arch Dermatol 1987;123:1053-1055.	Bystryn , Rigel, Friedman, Kopf A EUA; Nueva York	Descriptivo, transversal, observacional, prospectivo	N=46 Melanoma Estadio I-III y Vitiligo E1: 41 pac	Se calculó al inicio del estudio la sobrevida a 5 años mediante el Índice Pronóstico Multivariado de Rigel	Sobrevida a los 5 años: significativamente mejor que la calculada al inicio del estudio p=0.03	La mayoría E1 El análisis de Rigel no está validado	NE III

Factors associated with response to highdoseinterleukin-2 in patients with metastatic melanoma	J ClinOncol 2001; 19:3477–3482.	Phan GQ, Attia P, Steinberg SM et al EUA	Descriptivo, longitudinal, observacional, retrospectivo	N= 374 Melanoma tratados con IL2		58 pac: buena respuesta;48.3% con vitiligo 316 pac.: sin buena respuesta; 17.7% convitiligo. VITILIGO 84: 28% Buena respuesta NO VITILIGO 290: 30% Interesante: incidencia alta de vitiligo de 23% Significancia de buena respuesta con vitiligo.	Este distractor (IL2) conviene tomarlo en cuenta en el estudio. Buena respuesta: vitiligo y TSH anormal.	NE III
Enhanced survival associated with vitiligoexpression during maintenance biotherapy	J Invest Dermatol 2006; 126:	Boasberg PD, Hoon DS, Piro LD et al	Descriptivo, longitudinal, observacional, prospectivo	N=49 M1a-M1c	Inmuno-terapia (dacarbazina,	21 pacientes desarrollaron vitiligo y tuvieron mejoría en la	Vitiligo:no especifican la extensión, topografía o	NE III

for metastatic melanoma.	2658–2663.	EUA	cisplatino, vinblastina, IL-2 e IFN2b) y posteriormente con bioterapia de mantenimiento a base de IL-2 y (GM-CSF)	sobrevida vs 28 pacientes que no desarrollaron vitiligo (18.2 months, IC _{95%} , 12.3-N/A; versus 8.5 months, IC _{95%} , <6.7-12.7; with a p = 0.027)	morfología de la dermatosis. IgG anti-TYRP2 en el grupo de pacientes con leucoderma (6 de 21 pacientes; 29%) vs (4 de 28 pacientes sin leucoderma; 14%). No diferencia en anti-gp100
				Incidencia de vitiligo: 43%	Grupos similares
				HR de vitiligo: no es dependiente de tiempo con p significativa	

Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon.	N Engl J Med 2006; 354:709–718.	Gogas H, Ioannovich J, Dafni U et al Atenas Grecia	Descriptivo y analítico Longitudinal Observacional Prospectivo	N=200 Melanoma Estadio II-III tratados con INF alfa 2 beta	12 meses de seguimiento. Autoinmunidad: autoanticuerpos positivos (tiroideos, DNA, cardiolipina); y manifestaciones clínicas de vitiligo.	6 % desarrolló lesiones similares a vitiligo Autoinmunidad asociada a mejoría en la supervivencia libre de recaída y supervivencia global. 72 % sin autoinmunidad vs 13% con autoinmunidad, mostraron recaída con una diferencia de 16 meses; y 54% sin autoinmunidad vs 3.8% con autoinmunidad, tuvieron defunción con una diferencia entre ambos	No se especifican las características de las dermatosis	NE III
---	---------------------------------	--	---	--	--	--	---	--------

Vitiligo and melanoma-associated hypopigmentation (MAH): shared and discriminative features.	J Dtsch Dermatol Ges 2008; 6(12): 1053–1059.	Hartmann A, Bedenk C, Keikavoussi P et al Alemania	Descriptivo, transversal, observacional, ambispectivo	N=15 Melanoma y vitiligo Vitiligo: Posterior al dx de melanoma: 12 pac. Antes del	Estudio histológico e inmunohistoquímica (sin diferencias entre grupo control y de estudio) • MART1, CD1A, CD3, CD4 y CD8	75% de los pacientes con MM y vitiligo posterior a la neoplasia, tuvieron lesiones similares a las de 31 pacientes con vitiligo (controles sin MM) La hipopigmentación asociada a melanoma fue	Incluyeron: nevo de halo, cicatrices hipopigmentadas. NE III

dx de melanoma:
3 pac.

menos progresiva que en vitiligo clásico.

Edad: 56 ±10 años.

Vitiligo después del dx melanoma: 4.8 años después

<p>Vitiligo is an independent favourable prognostic factor in stage III and IV metastatic melanoma patients: results from a single-institution hospital-based observational cohort study.</p>	<p>Annals of Oncology 2010; 21: 409–414.</p>	<p>P. Quaglino, F. Marengo, S. Osella-Abate et al. Italia</p>	<p>Descriptivo, longitudinal, observacional, prospectivo</p>	<p>N= 2954 MM estadio III-IV</p>	<p>20.5% vitiligo desarrollado 2-45 años antes de dx de melanoma. 79.5% vitiligo después de la resección de MM. (de éstos, el 24.2% presentó vitiligo después de tx con biológicos, y esto correspondió al</p>	<p>En estadio III, el vitiligo se asoció con un aumento en la sobrevida global (a 5 años 65% vs 42.5%; p= 0.03); la supervivencia libre de metástasis a distancia fue también más alta (a 5 años 52.4% vs 21.5%); en estadio IV el vitiligo se asoció</p>	<p>Enfermedades autoinmunes más frecuentes: tiroideas, AR, DM1 y EII Proponen la hipopigmentación como una entidad diferente del vitiligo vulgar, por las diferencias topográficas,</p>	<p>NE IIb</p>
---	--	--	--	--------------------------------------	---	---	--	---------------

	<p>3% de los 528 px tratados con inmunoterapia).</p>	<p>con una mejoría significativa en la supervivencia (14.4 meses vs 9.6 meses, p= 0.0061).</p> <p>83 px (2.3%) desarrollaron vitiligo y tuvieron mayor incidencia de enfermedades autoinmunes (7 /83; 8.4%) vs pacientes sin vitiligo (2871 sin viti, de los que 80 desarrollaron enfermedades autoinmunes ; 2.7%); p=0.004</p>	<p>donde las lesiones pigmentarias pericicatrizales o alrededor de las metástasis, fueron predominantes. Además edad 40-50 años, sin AHF de vitiligo, lesiones no bien delimitadas, etc.</p> <p>El vitiligo antes de melanoma era clásico. (18 años, bien delimitado,acrómico)</p>	
--	--	---	--	--

Polymorphisms in the CD28/CTLA4/ICOS genes: role in malignant melanoma susceptibility and prognosis?	Cancer Immunol Immunother 2010; 59:303-312	Marna G. Bouwhuis, Andreas Gast, Adina Figl, Alexander M MEggermont, Kari Hemminki, Dirk Schadendorf, Rajiv Kumar	Analítico, transversal, observacional y retrospectivo	N= 763 10 in situ 615 II-III 111 III 12 IV 15 ? 734 controlessa nos	Asociación de SNPs en CD28, CTLA4 e ICOS y riesgo de melanoma Se estudiaron 29 polimorfismos	No diferencias en alelos o genotipos El SNP CD28,rs3181098 tuvo asociación con el pronóstico SNP rs11571323 de ICOS mostró disminución en la Supervivencia global	No hay SNPs que modulen el riesgo de MM o influyan en el pronóstico. Hacenfaltamás estudios.	NE III
Autoimmune melanocyte destruction is required for robust CD28+ memory T cell responses to mouse melanoma	The Journal of Clinical Investigation; 121 (5) , 2011	Katelyn Byrne, AnikCôté, Peisheng Zhang et al. EUA	Analítico, longitudinal, experimental, prospectivo	N= 34 ratones	Anti CD4 para depletarTreg→ MM crecía y se diferenciaban Ag→ respuesta CD8 a TRP 2 y gp100→ quedaba la memoria funcional después de la Qx del tumor	Se desarrolló vitiligo en 60% de los ratones depletados de CD4+, con excisión de melanoma (20-30 días después); mostrando respuesta de CD8 a Ag de malncitos y melanoma.		NE IIa

				Tratamiento con Anti CD8 mAb	El tx con antiCD8 frenó el vitiligo.	
The genetics of generalized vitiligo: autoimmune pathways and an inverse relationship with malignant melanoma	Genome Medicine 2010	Richard Spritz	Descriptivo. Minirevisión del tema	17 locus que codifican PS por las cuales los melanocitos pueden ser atacados. (HLA, PTPN22; NLRP1 y XBP1, IL2RA, GZMB).	TYR modula reconocimiento de los melanocitos; principal Auto Ag en vitiligo generalizado. Tiene 2 alelos: mayor de rs1126809 (Arg) y el alelo menor (Arg402Gln). El menor necesita una modificación para ser reconocido por HLA I por lo que si esto es deficiente, es protector para GV pero mayor incidencia de MM	Minirevisión

Vtiligo- like depigmentation Associated with Metastatic Melanoma of an Unknown Origin	Ann DermatolVol 21 No. 2, 2009	Eun Ah Cho, Myung Ah Lee, Hoon Kang et al Korea	Descripción de 1 caso	Mujer 56 años. 17 años previos cirugía de lesión? axilar	18 meses previos a ingreso: vitiligolike 2 meses previos a ingreso: metástasis	Vimentina, S100, HMB45 positivos	Case report
Transfer of efficient anti-melanocyte T cells from vitiligo donors to melanoma patients as a novel immunotherapeutical strategy	Journal of Autoimmune Diseases 2005; 2-7	Belinda Palermo, Silvia Garbelli, Stefania Mantovani et al. Italia			Hipótesis: pacientes con vitiligo representan fuente única de células terapéuticas que pueden ser transferidas a pacientes con melanoma y HLA compartido. CD8 de pacientes con vitiligo poseen una avidéz incrementada antitumoral contra Melan A	Las células T que secretan INF gamma en respuesta a células de MM fueron más frecuentes en ratones con melanoma que desarrollaron vitiligo	Hipótesis : no se ha llevado a cabo tal estudio

/MART1

New perspectives on the role of vitiligo in immune responses to melanoma	Oncotarget September Vol 2 No. 9	Katelyn T Byrne and Mary Jo Turk	Artículo de Revisión					
		EUA						
Cytotoxic T lymphocyte responses against melanocytes and melanoma	Journal of Translational Medicine 2011; 9:122	Chang, Kohrt and Stuge et al.	Analítico, longitudinal, experimental. Prospectivo	N=4 Melanoma estadio III y IV	Se obtuvo sangre periférica de pacientes después de vacunarlos con Ag asociados a melanoma (MAA; MART, gp100). Se analizó la reactividad de CTL de baja , intermedia y alta afinidad para MART y gp100.	Menos del 0.6% de los linfocitos periféricos de los pacientes post vacunados presentó actividad contra MAA. MART y gp100 fue mayor en células de tumor que melanocitos normales (PCR RT e inmunohistoquím	Quizás el blanco de reconocimiento de CD8 depende de CMH y MAA, y éstos últimos son diferentes dependiendo el estadio de MM. Linfocitos contra MAA, depende de qué tanto MAA haya y esto depende del estadio del	NEIII

ica)
 tumor. Quizás el tumor escapa, por la menor cantidad de MAA que expresa según el estadio.
 La reactividad fue menor con significancia estadística, contra células tumorales que contra melanocitos normales.

Vitiligo: A comprehensive overview Part I	J Am AcadDermatol 2011; 65:473-91	Ali Alikhan, Lesley Felsten, Meaghan Daly et al. EUA			LW (UVA 365 nm): extensión y actividad y respuesta a tratamiento	HP: ausencia de melanocitos; infiltrado inflamatorio. Dermatitis de interfasesliquenoid e. Puede haber gránulos de melanina dentro de los Q.	Tinción DOPA: melanocitos activos HMB4 (anti-GP100), Mel-5 (anti-TRP1), y NK1/beteb (anti-pMel-17) melanocitos activos e inactivos Ac SÉRICOS en vitiligo se	Revisión
---	-----------------------------------	---	--	--	--	--	--	----------

	<p>dirigen vs Ag IC, y Ag de superficie de dif. pesos moleculares, y sólo VIT90 es específico de melanocitos.</p>	
	<p>En una revisión de 74 biopsias de vitiligo se encontró: ausencia de pigmento y vacuolizaciónsu prabasal en todos los casos; cambios inflamatorios; cambios degenerativos; células claras suprabasales en piel perilesional en el 50% de los pacientes; infiltrado</p>	

							<p>inflamatorio mononuclear perivascular; epidermis adelgazada en el 53% de los pacientes; degeneración de glándulas y folículo piloso en el 38%.</p> <p>Además en el vitiligo hay decremento de células que expresan c-kit en epidermis (TK codificada por protooncogen c kit)</p>	
Vitiligo-like Primary Melanoma	Am J Dermatopathol 2008; 30:451-454	Aída Lugo-Somolinos, Jorge Sánchez, María García	Descriptivo, observacional, retrospectivo	2 casos	Hombre 67 años con dx clínico de vitiligo, murió y en la biopsia había melanocitos	MM-vitiligo: Vitiligo a distancia, halo alrededor de nevomelanocítico		Reporte de 2 casos

					atípicos (MM in situ)	preexistente o despigmentación EN el MM primario		
					Mujer 69 años vitiligo y en una lesión repigmentación consistente con MM	Se ha reportado casos de vitiligo y MM sin lesión aparente (regresión completa? del tumor)		
MelanocyteReceptors : clinicalimplications and therapeuticrelevance	DermatolClin; 2007; 25, 541-557	Andrew Carlson, Gerald Linette, Andrew Aplin et al.			Migración y sobrevida: receptor de TK c-kit; factor ligando de células madre en epidermis (SCF)	Microambiente para sobrevida, proliferación, diferenciación y migración: Ligandos de Q (E-cadherinas, P-cadherinas y desmogleína reguladas por factores de crecimiento)	Reg de la melanogénesis por el receptor MC1: ligando melanocortina y ACTH	Artículo de Revisión
		EUA			Migración y desarrollo: Wnt5a-receptor Frizzled-5(sobreexpresión-invasividad)		Reparación del DNA: mutaciones en gen MCR1, mutaciones en BRAF.	
							Supresores de tumor inactivadas:	

	<p>-p16^{INK4}/kinasa 4</p> <p>- 6ciclinas/proteína de retinoblastoma</p> <p>-p14^{ARF} /p 53</p> <p>Activación de vía: Ras y su vía efectora Raf- MAPK kinasa- ERK y PI3K-Akt</p> <p>JAK (Januskinasa) fosforila proteínas STAT en membrana celular; éstas van al núcleo e inhiben apoptosis y promueven angiogénesis.</p>	
--	--	--

<p>Multiple Associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer</p>	<p>Anticancer Res 2012; 32 (4): 1119-1136</p>	<p>Alexis Franks and Jill Slansky</p>	<p>EUA</p>	<p>Actividad inmune perpetua: inflamación crónica → mayor riesgo de carcinogénesis</p>	<p>Actividad inmune disminuida: no se inhibe la progresión tumoral → mayor cáncer</p>	<p>FOXP3: gen factor de transcripción específico de Treg clave para desarrollo y función de T reg CD25+ y CD4+: balance entre inmunidad y tolerancia. Pertenece a familia forkhead. Inhibe producción de IL2 en CD4 activadas.</p>	<p>Ipilimumab :anticuerpo monoclonal contra el antígeno de linfocito T citotóxico (CTLA)-4, el cual se une a B7, una molécula coestimuladora sobre la superficie de las CPA, y causa indirectamente una respuesta de células T atenuada y un aumento de las células Treg aumentada (123-125). Ipilimumab bloquea el efecto regulador negativo de CTLA-4, consiguiendo una respuesta más efectiva</p>	<p>Artículo de Revisión</p>
--	---	---------------------------------------	------------	---	--	--	--	-----------------------------

contra el cáncer.

Autoimmune melanocyte destruction is required for robust CD8+ memory T cell responses to mouse melanoma	The journal of clinical investigation. 2011. Vol 121.	Byrne, Katelyn, Coté Anik, Zhang Peisheng et al.			Tratamiento con anti CD28 mAb	Se inhibió la activación de LT, se inhibió el desarrollo de vitiligo (la autoinmunidad es mediada por CD8)	
GILT Accelerates Autoimmunity to the melanoma antigen tyrosinase-related protein 1	J Immunol 2010; 185(5): 2828-2835	Rausch Matthew, Irvine Kari, Antony Paul et al.			TRP 1 (Ag de diferenciación de Melanocitos) contiene uniones disulfuro. Se reconoce por CMH II y por CD4+.	GILT es una molécula de CPA que facilita la unión de TRP1 a CMH II por endocitosis de estas uniones disulfuro. Y así es más fácil el reconocimiento por CD4. →acelera desarrollo de vitiligo en ratones transgénicos e incrementa cél T autoreactivas de	Revisión

memoria.

Regulatory T cells in melanoma: the final hurdle towards effective immunotherapy?	Lancet Oncol 2012; 13: 32-42	Jacobs Joannes, et al.			T reg son sobreexpresadas en la sangre periférica de pacientes con melanoma metastásico, comparado con controles sanos (16,28).	Las células T reg en estos pacientes se reportan como funcionalmente inmunosupresoras. Curiel y colaboradores reportaron que la acumulación de células T reg en el microambiente del tumor, sirve de predictor de reducción en la sobrevida de los pacientes con cáncer. Un alto porcentaje de células Treg tanto en el melanoma cutáneo primario como en las metástasis linfáticas, predicen	Factores inmunosupresores secretados por MM causan aumento de Treg. Eliminación de células FOXP3 positivas, involucra la eliminación de Treg y mejora la respuesta inmune contra el cáncer. T reg tienen en sup. CTLA4 y también GITR: proteína transmembrana tipo 1 que	
---	------------------------------	------------------------	--	--	---	---	--	--

					recurrencia local y sobrevida global reducida	regula a la alta CD4 y CD8, además de inhibir la supresión de T reg. Importante en terapia inmune vs cáncer.
Malignant Melanoma: Prevention, Early detection, and Treatment in the 21 st century	Ca cancer J Clin 2000: 50:215-236	Rigel Darrell et al.		Qx de Mohs debatida por dificultad en distinguir Melanocitos atípicos (S aumenta con tinciones especiales)	G centinela útil en px con mayor riesgo de enfermedad oculta y bajo riesgo de enf. A distancia (1-4 mm).	Mayor de 4 mm alto riesgo de enf oculta pero alto de enf a distancia, no mucho beneficio. (S 96% con tinta azul y radiolinfoscintigrafía)
Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo	Journal of European Academy of dermatology and Venereology 2007.	Rezaei N et al.			Mediante IF: 30.9% de pacientes con vitiligo tienen Ac contra melanocitos.	

				61% vs tirosinasa	
				5-67% vs TRP-2	
				5% vs TRP 1	
				5% vs gp100	
Unraveling the complex relationship between cancer immunity and autoimmunity: lessons from melanoma and vitiligo.	Advances in immunology, Vol. 90	Hiroshi Uchi, Rodica Stan, Mary Jo Turk et al.		El sistema immune tolera o ignora Ag de diferenciación. Esta tolerancia debe ser pasada por alto por cél T y B para inducir autoinmunidad. Cél T se seleccionan en timo por señales de moléculas de CMH. Timocito con Baja afinidad a CMH expresado en cél epiteliales de	Y pacientes con MM metastásico que son tratados con infusión de células T, desarrollan áreas de vitiligo con la completa ausencia de melanocitos corroborado con biopsia (Yeet al., 2000) B16 melanoma es un melanoma agresivo desarrollado en ratones con

<p>corteza del timo, se une a TCR y se salvan de apoptosis.</p>	<p>falta o disminución de CMH. En el bulge de los ratones está</p>
<p>Timocito con alta reactividad contra CMH → deleción por CDendríticas.</p>	<p>DCT (dopa cromo tautomerasa; antígeno de</p>
<p>Timocito reactivo contra lo propio con alta afinidad a TCR → apoptosis</p>	<p>diferenciación de melanocitos); y en la epidermis de los ratones</p>
<p>Timocito reactivo contra lo propio con baja afinidad a TCR → será anérgico.</p>	<p>no hay pigmento generalmente porque los Q no producen el factor de células madre/kit ligando, el cual se requiere para inducir migración de melanocitos que expresan kit desde la capa basal.</p>

								<p>Cómo abolir tolerancia y despertar inmunidad:</p> <p>Sf9, virus recombinantes como vaccinia virus, inmunidad pasiva contra Ag de melanocitos (Ac monoclonal TA99 que reconoce TYRP1)</p>
Why vitiligo is associated with fewer risk of skin cancer?	ArchDermatol Res (2011) 303: 623-624	Amir Feily and Nader Pazyar						<p>Incremento de glutatión peroxidasa, superóxidodismutasa, IL1 y TNF alfa; así como la disminución de TGF beta e IL 10 en vitiligo, explican la asociación negativa entre vitiligo y cáncer</p>

			de piel	
Harnessing autoimmunity (vitiligo) to treat melanoma. A myth or reality?	Ann. N.Y. Acad. Sci. 1110: 410–425 (2007).	MAYA YEHUDA SHOENFELD	MAA (Ag asociados a melanoma): Ag de cáncer /testiculares: MAGE; BAGE; Ag G, NY-ESO-1 Ag de diferenciación: en la membrana de melanosomas correlaciona con estadio de diferenciación de M: TYR, TYRP 1 y 2, pmel 17, MART 1. GAngliósidos: PS ácidas en células de melanoma que favorecen unión cél-cél y cél-	Fishman y Shoenfeld → autoanticuerpos de pacientes con vitiligo localizado y difuso, reacciona vs células de melanoma in vitro e in vivo → menos proliferación, menos mets en ratones inyectados con cél de melanoma y con IgG de px con vitiligo, comparado con ratones con IgG de px sin vitiligo (FISHMAN, P. et al. 1993. Vitiligo autoantibodies

matriz, unen
factores de
crecimiento y
promueven
invasión tumoral:
GD3, GD2, GM2,
GM3, O
acetylGD3

are effective
against
melanoma.

Cancer72:
2365–2369.

)

Bases inmunológicas de la hipopigmentación vitiligoide asociada a melanoma	ACTAS Dermo-Sifilográficas 2012	R. González y E. Torres-López				<p>MM 5% del ca en varones y 4% del Ca en mujeres.</p> <p>Factores pronósticos 2009 AJCC: espesor, nivel de invasión, tasa mitótica mm2, ulceración, mets satélite, ganglionares o pulmonares, aumento DHL, respuesta linfoide antitumoral (linf que infiltran el tumor directamente proporcional al pronóstico)</p>	<p>INF : libre de enf tras QX, pero riesgo interm/alto de recaída</p> <p>RT, QT, inmunoterapia (IL2): estadios avanzados. Combinado con quimioterapéuticos (aunque solo 20% responden a éstos).</p> <p>Tx vs moléculas KIT o BRAF</p> <p>Anti CLTA4</p>	<p>Modelos animales: cerdo Sinclair. Especie que nace con melanomas congénitos que tienen regresión espontánea a las semanas de edad concomitante con máculas hipopigmentadas generalizadas. Y aumento de Ac contra células pigmentarias.</p>
--	---------------------------------	-------------------------------	--	--	--	--	---	---

<p>3% de px con MM pueden presentar esta despigvitiligoide.</p>	<p>No existe una evidencia lo suficientemente sólida como para concluir que los pacientes con melanoma tienen más riesgo de desarrollar vitiligo o viceversa²¹. Por tanto, debido a la baja frecuencia del fenómeno, una vez que se haya hecho el diagnóstico de melanoma cutáneo, mucoso u ocular, no se requiere un seguimiento o vigilancia muy intensa respecto</p>
---	--

			<p>al desarrollo de leucodermia. (Lindelof B, Hedbland MA, Sigurgeirsson B. On the association between vitiligo and malignant melanoma. Acta DermVenereol. 1998;78:483---4.)</p>	
<p>Regressing cutaneous malignant melanoma and vitiligo-like depigmentation.</p>	<p>Int J Dermatol. 2006;45:952---6.</p>	<p>Arpaia N, Cassano N, Vena GA</p>	<p>En ratones B16 con melanoma se ha observado que poniéndoles Ac`s contra TYRP-1/gp75 se rechaza el melanoma y disminuyen las metástasis pulmonares.</p> <p>Vacuna que contiene 6 péptidos asociados a melanoma, los</p>	

cuales derivan de
 las proteínas
 MAGE, MART-
 1/Melan A, gp100
 y tirosinasa. Cabe
 mencionar que
 entre las
 toxicidades
 asocia-das a la
 inmunización se
 incluyen fatiga,
 cefalea, mialgias,
 artralgias y
 náuseas, entre
 otras. Otro tipo
 de toxicidades
 que se
 presentaron eran
 de tipo
 autoinmune,
 entre las que se
 encontraban
 elevaciones en el
 factor reumatoide
 (10%),
 leucodermia
 asociada a la
 terapia (10%) y
 elevaciones en
 anticuerpos

antinucleares30.

<p>Immunity to melanoma: unraveling the relation of tumor immunity and autoimmunity.</p>	<p>Oncogene. 2003;22:3180--7.)</p>	<p>Ramírez-Montagut T, Turk MJ, Wolchok JD, Guevara-Patino JA, Houghton AN.</p>	<p>Los Ag clasificados en 4 grupos:</p> <p>-Únicos: activando oncogenes como ras, b-raf; o inactivando genes supresores de tumor p53 o CDK4. Mutaciones en beta catenina (mayor adhesión y transf maligna) o CDK4 que regula progresión del ciclo celular a través de G1 (se regula negativam por p16/INK4 alfa que es un inhibidor del ciclo celular).</p> <p>-Células</p>
--	------------------------------------	---	---

germinales:

Familia MAGE, su
 producto MAGE
 D1 se une a
 neurotropina p75
 y se bloquea el
 ciclo celular e
 induce apoptosis.

Familia BAGE,
 GAGE, NY-ESO-1

-Diferenciación:

TYR, TYRP1/gp75
 (estabiliza TYR),
 TYRP2/DCT,
 gp100/pmel17
 (polimerización
 de melanina),
 Melan A/MART 1,
 gangliósidos (CHs
 en membrana ;
 restringidos a
 ciertos tejidos →
 clave en
 inmunoterapia.
 GM2 el más

						<p>inmunogénico, más Acs contra él, mejor pronóstico.</p> <p>-Ag sobreexpresados</p> <p>Familia de recep TK Eph. Hay sobreexpresión de productos del gen EphA3; si hay alteraciones en receptores de efrinas, habrá tumorigénesis.</p>		
Melanoma survival in the United States, 1992 to 2005	J Am AcadDermatol 2011	Pollack, Li, Berkowitz, et al EUA	Retrospectivo Observacional Descriptivo	68 495 casos primaries de mm	Se describió edad, raza, estadio, profundidad, histología y sitio	<p>Peor pronóstico (S 5 años 15.7 y 56.6%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Metástasis - > 4mm grosor - PC y cuello (82.6%) - HP: nodular y acral 	Raza sin diferencias en sobrevida	NE III

ginoso
(69.4 y
81.2%)
- Dx
mayor
de 65
años

Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center	Cancer 2003	Azzole, Shaw, Thompson, Soong, et al. Australia	Retrospectivo	3661 pacientes con mm	Se estudió grosor, tumoración e índice mitótico	Mejor sobrevida 0 mitosis /mm2 que 1 mitosis /mm2 (no diferencias significativas entre los otros grupos 1-2, 2-3, 3- 4 y 4-5/mm2. A: 0, 1-4, 5-10 y mayor o igual 11(mm2) B: 0-1, 2-4, mayor o igual 5 /mm2	Análisis de regresión Cox demostró que el índice mitótico fue factor pronóstico independiente más alto , después del grosor, como predictor de sobrevida (p=0.0001) Figura mitótica: cromatina condensada en metafase o telofase. (HyE 5um grosor)	NE IIb Estudios previos: Ulceración no significativa (NYC 1987; Vossaert 832 px; Alemán 691 pxOstmeier) Wagner (Indiana) , pronóstico de TMR (p 0.04) y ulceración (p 0.03); si era alta y estaba presente respectivamente, hacer ganglio centinela.
---	----------------	--	---------------	-----------------------------	--	---	---	--

**Balch

	<p>analizaron 17 600 pacientes; T (grosor y ulceración, principales factores predictores de sobrevida)</p> <p>**mayores de 1mm, ganglio centinela</p> <p>** Breslow: distancia vertical de superior de la granulosa a la parte más profunda del tumor</p> <p>** ulceración 1) infiltrativa (erosiva)</p> <p>2) atenuativa (tumorigénica)</p> <p>Sigpronóstica</p>	
--	---	--

								3) traumática
Regression does not predict nodal metastasis or survival in patients with cutaneous melanoma	Am Surg 2011	Burton, Gilbert, farmer, Stromberg et al USA	Estudio aleatorizado prospectivo multicéntrico.	2220 pacientes con mm mayor o igual a 1 mm de Breslow. 261: regresión 1959 sin regresión	Regresión? Indicación de SLN por pbe subestimación del Breslow? Buena respuesta inmune buen pronóstico? Cuándo la regresión predice metástasis	Todos SLN → si + → linfadenectomía seguimiento 68 meses	Regresión con p= < 0.05 -Hombres -Mayores de 50 años -Menor breslow -Diseminación superficial -no extremidades	NE Ib Regresión NO se asoció con:: -Clark -ulceración - invasión linfocuticular

-metástasis a
ganglios

-no. de SLN
removidos

Análisis
multivariado,
factores
predictores
independientes
de sobrevida
libre de
enfermedad:
con p menor
0.05

-breslow

-ulceración

-ganglio
centinela

Además de
éstos, edad
genero,
localización con

sobrevida global
p menor 0.05

Regresión no se
asoció con SV
libre o SV
global. NO ES un
factor
pronóstico y no
debe usarse
como "guía"
clínica para
decisiones.

Lessons from tumor progression: the invasive radial growth phase of melanoma is common, incapable of metastasis, and indolent	J Invest Dermatol 1993	Guerry, Synnestvedt, Elder and Schultz EUA	Retrospectivo	161 pacientes con fase crecimiento radial	Seguimiento a 13.7 años	con 100% supervivencia libre de metástasis	La fase de crecimiento radial fue 4.3 años más temprana que el inicio de la fase de crecimiento vertical (p 0.05) lo que es pivote en la biología de la evolución de la neoplasia	NE III
---	---------------------------	---	---------------	---	-------------------------	--	--	--------

Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in melanoma	Am Surg 2011	Burton, Roach, Mays, Chen et al USA	Aleatorizado prospectivo	515 pacientes MM con Breslow mayor o igual a 1 mm	Excisión local SLN biopsia Análisis univariado y multivariado para ver asociación de Linfocitos infiltrantes del tumor: "tumor infiltrating lymphocytes TIL", sobrevida libre de enfermedad y supervivencia global.	Brisk. 19.4% (100) NON brisk. 80.6% (415) SLN + p 0.0087 Mayor grosor del tumor Supervivencia libre de enf a 5 años fue menor p 0.41 Supervivencia global 5 años fue menor p 0.0083 Ulceración predictor independiente para SLN +	TIL es predictor de SLN,, pero no de supervivencia libre o supervivencia global	NE III
---	-----------------	--	-----------------------------	---	---	--	---	--------

Patterns of recurrence in patients with melanoma after radical lymph node dissection	Arch Surg 2005	Nathansohn, Schachter and Gutman Israel	Retrospectivo	141 pacientes con mm después de disección nodular radical de ingle o axila. Seguidos durante 41 meses	19 (13%) manipulación – intervenciones que no eran disección radical, en el sitio de ganglios El resto disección radical donde 52% fallaron por enf sistémica, recurrencia, metástasis en transito El único predictor de recurrencia después de linf radical, fue el breslow mayor de 4 mm p 0.02, manipulación p 0.01 e invasión capsular nodular p 0.001.	Excisional o disección incompleta, aumentan el riesgo de recurrencia Aspiración con aguja fina y biopsia de ganglio centinela bajo estrictas técnicas qx, son seguras Otras intervenciones (biopsia excisional, disección incompleta, etc) NO deben hacerse.	NE III
--	-------------------	--	---------------	--	--	---	--------

Histological characteristics of metastasizing thin melanomas: a case-control study of 43 cases	Arch Dermatol 2002	Guitart, Lowe, Piepkorn et al EUA	Retrospectivo descriptivo	43 pacientes con MTMs (<1mm) y 42 controles sin metástasis	Edad, sexo, breslow, sitio. Histopatología : regresión 42% vs 5% MTMs vs sin metástasis.	Tamaño de la lesion, cambios de regression, localización: pronóstico. Regression: 7- 61% de los melanomas (49% en este studio). 40- 100% de los melanomas metastásicos. Regression >50%: metástasis ($P =$.001).	NE III
Vascular Involvement in the prognosis of primary cutaneous melanoma	Arch Dermatol 2001	Mohammed , Sagebiel, Miller EUA	Retrospectivo	N= 526 pacientes con melanoma		En el estudio multivariado, el involucro vascular fue el segundo factor independiente (después del grosor) en el pronóstico de sobrevida y metástasis (similar a la	NE IIb

							ulceración).	
Survival differences between patients with scalp or neck melanoma and those with melanoma of other sites in the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program	Arch Dermatol 2008	Lachiewtcz et al EUA	Cohorteretrospectivo	51 704 mm 1992-2003	Comparación de SV (sobrevida): según sitio anatómico a 5 y 10 años (Kaplan Meier) Riesgo de muerte asociado a Piel cabelluda y cuello; comparado con extremidades. (Análisis Cox)	A 5 y 10 años las probabilidades de SV para PC y cuello (Kaplan Meier): 83.1% y 76.2%, vs otras topografías: 92.1% y 88.7%, (P < .001). Análisis multivariado: pacientes con melanomas en PC y cuello HR 1.84 (HR, 1.84; 95% IC, 1.62-2.10)		NE IIb
A single- Institution Validation of the AJCC Staging System for Stage IV melanoma	Annals of surgical Oncology 2008	Neuman, Ami Patel, Ishill, Hanlon et al EUA	Prospectivo	589 pacientes IV estadio	Factores pronósticos asociados con supervida mediante análisis uni y multivariado Cox	Sobrevida global:9 meses 1 año 39% 5 años 9% Factores independientes asociados con	Se sabía que la enfermedad a distancia y la DHL eran los factores pronósticos incluidos en MM EIV	IIb

					<p>peor sobrevida:</p> <p>DHL anormal >200 y enfermedad en pulmón u otro órgano, edad avanzada al dx, sitio de enfermedad como pulmón y otras vísceras, más de un órgano involucrado, más de 1 metástasis</p> <p>El mayor predictor de sobrevida es el número de metástasis al dx de E IV</p>		
Malignant melanoma in the elderly: Different regional disease and poorer prognosis	Journal of cancer 2011	Macdonald, Dueck, Gray et al EUA	Retrospectivo	610 pacientes con melanoma 39% >70 años	Adultos mayores: mayor no. de melanomas en cabeza y cuello (34% vs 20% p 0.001)// mayor grosor 2.4 mm vs 1.8 mm p 0.001// mayor proporción	A pesar de mayor grosor, SLN metástasis fueron menores en >70 años p 0.02	NE III

de T3 y T4 p
 0.001// mayor no.
 De figuras
 mitóticas 3.6 vs
 2.7/mm2 p
 0.005// mayor
 recurrencia en
 tránsito y local//
 mayor mortalidad
 a los 5 años y
 global p 0.004 y p
 0.001

Survivalforpatientswithinvasive cutaneous melanoma among ethnic groups: the effects of socioeconomic status and treatment	JCO 2011	Zell, Cinar, Mobasher et al EUA	Retrospectivo descriptivo	39 049 px con mm 36 694 NHWP 127 afroamericanos 1996 hispanos 262 asiaticos-americanos	Análisis univariado de sobrevida global : kaplanMeier Análisis multivariado : Cox	Afroamericanos incremento de mortalidad comparado con NHWP (adjustedhazard ratio 1.6, 95% CI 1.17-2.18) Asiáticos americanos o Hispanos, comparados con NHWP, sin diferencias en	Concluyen diciendo que la baja sobrevida global de px afroamericanos no se explica ni por las diferencias en el tx ni por el bajo nivel socioeconómico ; es aun desconocido.	NE III
---	-------------	--	---------------------------	--	--	---	--	--------

				94% NHWP (non-Hispanicwhite patients), 5.1% Hispánicos, 0.7% Asiáticos Americanos, 0.3% Africanos Americanos		sobrevida		
						Nivel socioeconómico alto : estadio temprano de presentación (p <0.001), txqx (p 0.005), sobrevida prolongada (p<0.001)		
Socioeconomic status and survival in older patients with melanoma	J Am Geriatr 2006	Reyes-Ortiz, Goodwin, Freeman, Kuo et al EUA	Cohorte Retrospectivo	23 068 px con melanoma > 65 años	Estadio: in situ, local (confinado a órgano de origen), regional (diseminación a órganos adyacentes por extensión directa o a	Bajo ingreso (menor 30 000 por año) tuvieron menor sobrevida a 5 años que sujetos con mayor ingreso (88.5% vs 91.1% p	Se necesitan más estudios para determinar cuándo un bajo nivel socioeconómico se relaciona con un estadio tardío , y pobre	NE IIb

ganglios),
distante y
desconocido.

<.001)

detección
temprana de
melanoma

Breslow menos
o igual 1 mm,
1.01-2, 2.01-4,
mayor de 4 y
desconocido.

Alto ingreso →
menor riesgo de
muerte por mm
en el análisis Cox (
p 0.02)

HP: nodular,
LMM, MDS,
MAL, otro. Sitio
anatómico.
Comorbilidades.

Tumour thickness as a predictor of occult lymph node metastases in patients with stage I and II melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy	Br J Surg_2002 Oct;89(10):1223-7.	Lens, Dawes, Bishop, Goodacre Inglaterra	Retrospectivo. Revisión sistemática	12 estudios 4218 px EI y EII 17.8% con metástasis a ganglios detectadas por biopsia de ganglio centinela	La incidencia de micrometástasis a ganglios y el Breslow, correlacionaron directamente 1% < o igual 0.75mm 8.3% 0.76-1.50 mm	NE I
--	-----------------------------------	---	--	--	--	------

22.7% 1.51-4.0
mm

35.5% mayor de 4
mm
