



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"**

**SERVICIO DE DERMATOPATOLOGÍA**

**TÍTULO**

**CORRELACIÓN DE LA DENSIDAD MICROVASCULAR  
LINFÁTICA EN LOS DIFERENTES TIPOS HISTOLÓGICOS DE  
MELANOMA CUTÁNEO.**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALIDAD EN  
DERMATOPATOLOGÍA**

**PRESENTA**

**LORENA DEL CARMEN ARAUJO AZPEITIA**

**PRESENTA: LORENA DEL CARMEN ARAUJO AZPEITIA.  
ASESOR DE TESIS: DRA. PATRICIA MERCADILLO PÉREZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DRA. PATRICIA MERCADILLO PÉREZ  
NÚM DE REGISTRO DE PROTOCOLO: DIR/18/310/3/0024**

**CIUDAD DE MÉXICO**

**JULIO DE 2018.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios quien me ha permitido llegar hasta esta etapa de mi vida y seguir avanzando.

A mi asesora y gran maestra, la Dra. Patricia Mercadillo Pérez, por su paciencia, dedicación y enseñanza a lo largo de estos 2 años.

A mi mamá y mi hermano quienes siempre han estado conmigo en todo momento. Son mi ejemplo de valentía, coraje y sensatez y que me han enseñado a ser fuerte. Todo se lo debo a ustedes, los amo.

A mis amigos y compañeros residentes quienes siempre han estado en las buenas y las malas, se les quiere.

## ÍNDICE

Resumen.....	5
Antecedentes.....	6
Justificación.....	11
Hipótesis.....	12
Objetivos.....	12
Materiales y métodos.....	13
Resultados.....	16
Tablas y gráficas.....	18
Discusión.....	34
Conclusión.....	36
Bibliografía.....	38
Anexos.	
Anexo 1.Hoja de recolección de datos.....	37

# CORRELACIÓN DE LA DENSIDAD MICROVASCULAR LINFÁTICA EN LOS DIFERENTES TIPOS HISTOLÓGICOS DE MELANOMA CUTÁNEO.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Planteamiento del problema:** El melanoma cutáneo es la neoplasia de la piel con mayor grado de malignidad. En México ocupa el tercer lugar entre los cánceres de la piel, con 14.1 %. Su incidencia ha aumentado hasta 500 % en los últimos años, con una incidencia global de melanoma calculada de 1.01/100 mil habitantes. En nuestro servicio de Dermatopatología de este Hospital tenemos una incidencia de 2.4% de melanoma en piel. La presencia o ausencia de afección a ganglios linfáticos es considerado el mejor predictor de sobrevida. Los mecanismos que llevan a enfermedad metastásica es la invasión vascular tanto sanguínea como linfática. Sin embargo, la invasión linfática ha sido poco estudiada. Actualmente la profundidad (índice de Breslow) y el número de mitosis por campo son considerados los únicos hallazgos histológicos que permiten predecir el riesgo de progresión a enfermedad metastásica. Bajo la premisa de que el grado de invasión linfática se relaciona con el riesgo de metástasis a ganglio centinela y con ella a un peor pronóstico, se busca determinar la **densidad microvascular linfática (número de microvasos linfáticos en un campo visual del microscopio) y correlacionarla con las características histológicas de estos melanomas.** Por lo tanto, se pretende realizar el primer estudio en México que **evalúe la correlación entre el grado de densidad microvascular linfática (número de vasos linfáticos alta o baja) con las características histológicas.** Lo anterior con el fin de adoptar nuevos criterios histopatológicos que fortalezcan los ya aceptados (índice de Breslow y número de mitosis por campo) que nos permitan predecir en un estadio temprano de la enfermedad el riesgo de metástasis y con ello mejorar la sobrevida de los pacientes.

**Objetivo:** Medir la densidad microvascular linfática (número de microvasos linfáticos observados en un campo visual de microscopio) mediante la expresión de podoplanina (D2-40) peritumoral en las laminillas de biopsias de piel de pacientes con diagnóstico de melanoma con cualquier variedad histopatológica revisados en el servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo de tiempo comprendido entre marzo del 2017 y marzo del 2018.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo transversal, en que se utilizó laminillas de biopsias de piel de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo, a las cuales se les realizó inmunohistoquímica con el inmunomarcador podoplanina (D2-40).

**Resultados:** El melanoma cutáneo fue más prevalente en hombres (mujeres 36.4 %, hombres 63.6 %), con una edad promedio de 58 años. Las variedades histopatológicas más frecuentes son melanoma subungueal (18.2%), melanoma acral lentiginoso (13.6%) y melanoma acral lentiginoso con fase de crecimiento vertical (13.6%). El melanoma se presentó con mayor frecuencia en extremidades inferiores (40.9%), seguido de la cabeza y tronco. El 59.1% de estos melanomas no presentaron ulceración, el 27.3 % tuvo un Nivel de Clark II y III, con un Breslow menor a 1 mm (63.7), más de la mitad de éstos no presentó invasión vascular ni invasión perineural y sin datos histopatológicos de regresión tumoral. La mayoría de estos tumores presentaron de 0 a 1 mitosis/mm<sup>2</sup> y solo 3 casos presentaron metástasis. El número de microvasos linfáticos peritumorales (densidad vascular linfática) fue entre 6 y 28 vasos, dividido en dos grupos, baja densidad microvascular linfática (<10 microvasos) y alta densidad microvascular linfática (>11 microvasos). Se observó una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la medición del grosor tumoral (Breslow). El resto de las características histopatológicas (tipos histológicos, número de mitosis, ulceración, nivel de invasión de Clark y metástasis) no tuvieron asociación estadística significativa.

**Conclusión:** Si existe una asociación entre la densidad microvascular linfática y el grosor tumoral (Breslow), es decir, el número de microvasos linfáticos peritumorales (alta densidad microvascular linfática) si correlaciona con el grosor tumoral que es un predictor de metástasis tumoral.

**Palabras clave:** Melanoma, podoplanina (D2-40), microvasos sanguíneos, microvasos linfáticos, densidad vascular y linfática.

# **CORRELACIÓN DE LA DENSIDAD MICROVASCULAR LINFÁTICA EN LOS DIFERENTES TIPOS HISTOLÓGICOS DE MELANOMA CUTÁNEO.**

## **ANTECEDENTES.**

En México, el melanoma cutáneo ocupa el tercer lugar entre los cánceres de la piel y su incidencia ha aumentado en los últimos años. El melanoma cutáneo tiene un comportamiento biológico muy agresivo, con gran potencial para causar metástasis a distancia, confiriendo mal pronóstico en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. La vascularidad y angiogénesis del tumor son procesos clave para la progresión, diseminación y metástasis de los tumores malignos; mientras que la linfangiogénesis ha sido pobremente estudiada. (12, 13) En este estudio se medirá la densidad microvascular linfática (número de microvasos linfáticos en un campo visual del microscopio), correlacionándolos con las características histopatológicas de las laminillas de melanoma cutáneo. Lo anterior permite estudiar el comportamiento histopatológico agresivo de esta patología.

## **Factores de riesgo de melanoma maligno cutáneo.**

- Historia de melanoma (familiar o personal).
- Nevos melanocíticos congénitos gigantes (más de 20 cm)
- Nevos displásicos (adquiridos), en áreas expuestas y microscópicamente con atipias celulares.
- Los antecedentes familiares o personales de melanoma o de nevos displásicos o con más de 75 nevos melanocíticos adquiridos confieren un mayor riesgo.
- Exposición solar y radiación UV
- Piel clara (fototipos I y II de Fitzpatrick ).

## **Etiología.**

La etiología y patogenia son inciertas. Algunos estudios epidemiológicos han demostrado el papel que desempeña la predisposición genética y la exposición a la luz solar. (4) En el modelo Clark, el primer cambio fenotípico en los melanocitos es el desarrollo de nevos benignos, los cuales se hallan

compuestos de melanocitos névicos. El control del crecimiento de estas células a pesar de ser alterado es limitado, por lo que raramente los nevos progresan a cáncer. La falta de progresión probablemente se deba a senescencia celular inducida por oncogenes. Molecularmente, la activación anormal de la vía de la proteincinasa activada por mitógeno (MAPK, también llamada ERK) estimula el crecimiento del melanoma. La activación de esta vía es el resultado de mutaciones somáticas en el N-RAS, que en 15 % se ha asociado a melanoma, o en el BRAF, que en 50 % se ha asociado a melanoma. Estas mutaciones causan la activación constitutiva de la cinasas serina-treonina en la vía ERK-MAPK. Se ha observado in vitro que la depleción de BRAF y N-RAS de las células con melanoma suprime su crecimiento.<sup>11</sup> Por otra parte, se ha estimado que la frecuencia del melanoma familiar es de 8 a 12 %; se ha reconocido un antígeno común del melanoma en relación con HLA-1. (3) El principal gen involucrado en el desarrollo del melanoma se encuentra en 9p21. Este gen conocido como CDK2NA codifica dos genes que se comportan como reguladores negativos del ciclo celular<sup>4</sup> que codifican las proteínas p163 y p19, inhibidoras de las cinasas. (3) Las mutaciones en este gen permiten que las células superen el paso de revisión en G1/ S, resultando en la proliferación y crecimiento anárquico de las mismas.

### **Fases de crecimiento.**

Una vez que los melanocitos se tornan neoplásicos pueden migrar fuera de su posición original: la capa basal de la epidermis. (8) La fase de crecimiento radial se refiere al patrón de crecimiento horizontal, intraepidérmico, preinvasor o mínimamente invasor. La fase de crecimiento vertical se refiere al patrón de crecimiento dérmico, así como hacia la vasculatura vecina que pueda funcionar para producir metástasis. (4) Las células poco diferenciadas no respetan límites, no presentan afinidad por la epidermis, además de crecer tanto horizontal como verticalmente, generando nódulos o tumoraciones. (8)

## Clasificación

a) **Melanoma in situ**: el término es empleado cuando las células del melanoma están confinadas a la epidermis (fase de crecimiento radial), por encima de la membrana basal, cuando presentan atipia melanocítica basilar e hiperplasia, y cuya distribución sigue una alineación unicelular sobre la basal o a través de toda la epidermis.

b) **Melanoma léntigo maligno**: es el menos común de los tres principales tipos de melanoma en blancos. (4) Representa aproximadamente 5 %.(2)

c) **Melanoma de extensión superficial**: representa 70 % de los melanomas en personas blancas y es el más común en este tipo de población, en tanto que en los de piel de color constituye solo 2 %. (4) Aun cuando en México representa 7 a 20 %,1 en nuestra consulta representa la variedad más común, con 36 %. (4)

d) **Melanoma nodular**: es la forma más agresiva, ya que presenta crecimiento vertical desde un inicio. (2) Ocupa el segundo lugar en frecuencia, (4) representa 10 a 20 % de todos los melanomas, ocurre entre el quinto y sexto decenio de la vida. (3)

e) **Melanoma acral lentiginoso**: se observa más a menudo en personas de raza negra y mestizos, (3) en quienes predomina el componente de extensión radial. La localización más frecuente es en palmas, plantas y subungueal, (2) especialmente del pulgar y primer orjejo, mucosas y pene. (2) En estas razas constituye 50 a 70 % de los melanomas. (4) En México representa 24 a 31 %, mientras que 8 % en la literatura mundial.

f) **Melanoma de mucosas**: tumor muy raro (4) que constituye 3 a 7 % de los melanomas en la mujer, (5) y menos de 4 % de todos los melanomas.

Otro tipo de melanoma con baja frecuencia es el melanoma amelánico, sin embargo, el diagnóstico es más difícil por la ausencia de pigmento. Ocurre con mayor frecuencia en extremidades. (1) En nuestro servicio representa 4 %. Casi siempre es un tumor de color rosado y de mal pronóstico. En 1 a 15 %, el melanoma primario está oculto y solamente se observan las metástasis





**Melanoma de extensión superficial.**



**Melanoma nodular.**



**Melanoma Nodular.**



**Melanoma acral lentiginoso.**

### **Podoplanina**

La podoplanina es una glicoproteína de membrana integral tipo I, es un marcador altamente sensible y específico para las células endoteliales linfáticas, porque se expresa en el endotelio linfático, pero no en las células endoteliales vasculares de los vasos sanguíneos. (12,13,14) La podoplanina se usa

comúnmente para identificar la diferenciación endotelial linfática en tumores endoteliales vasculares y para detectar invasión linfática por tumor. (13) En estudios adicionales sobre otras entidades tumorales (por ejemplo, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello), la podoplanina sirvió como marcador para la invasión de vasos linfáticos con resultado de pronóstico significativo. (1,3, 4)

La expresión de podoplanina se ha asociado con un pobre pronóstico y está sobre expresado en algunos tipos de cánceres. (1) Se ha detectado en una variedad de cánceres, incluyendo el adenocarcinoma de pulmón, el cáncer de mama, los carcinomas de células escamosas en cavidad oral, en esófago y laringe, sistema nervioso central, tumores ováricos y de células germinales, pero su papel en la cancerogénesis todavía está siendo investigado. Su expresión parece estar relacionada con una mayor agresividad, un mayor potencial metastásico y un pobre pronóstico del paciente. (1,2,5)

La podoplanina fue descrita por primera vez en el endotelio linfático pero no en el de vasos sanguíneos, cuyo epítotope resistente a formalina es reconocido por el anticuerpo monoclonal D2-40. El anticuerpo monoclonal D2-40 se desarrolló inicialmente para reconocer el antígeno M2A, el cual es una glicoproteína oncofetal expresada por las células germinales de neoplasias testiculares. (10,11,12) Debido a que M2A tiene alta sensibilidad y especificidad para marcar células endoteliales linfáticas pero no las sanguíneas, se ha utilizado método histopatológico diagnóstico de rutina para evaluar la linfangiogénesis de forma separada y más objetiva que la angiogénesis y para determinar si el crecimiento de algún tumor involucra el sistema linfático. Aunque muchas de las funciones de la podoplanina no se conocen totalmente, se ha probado que interviene en la migración de células tumorales, invasión, metástasis, progresión maligna, agregación plaquetaria y formación y reparación de tejido. La podoplanina parece mediar la invasión tumoral mediante el remodelamiento de la actina en el citoesqueleto de las células tumorales. (13) Este efecto puede deberse por el incremento en la fosforilación de la proteína ERM y/o por el incremento de la actividad Rho GTPasa. De tal forma que aunque la expresión de D2-40 se encuentra restringida a vasos linfáticos normales y asociados a

tumores, la extensión de la linfangiogénesis es considerado actualmente un novedoso predictor de metástasis a ganglios linfáticos distantes y centinela en pacientes con melanoma cutáneo.

La podoplanina se ha expresado en células tumorales de varios cánceres como el **carcinoma epidermoide (cavidad oral, esófago, laringe, pulmón, cervix y piel), neoplasia sebáceas, mesoteliomas, tumores de células germinales, tumores del sistema nervioso central y algunos tipos de tumores vasculares (hemangioblastomas, angiosarcomas, sarcoma de Kaposi, linfangiomas)**. (1,2,3,5,7,8)

Este marcador se ha expresado no sólo en las células endoteliales linfáticas, sino en células tumorales y en el epitelio hiperplásico o displásico adyacente a tumores, lo que hace manifiesto su rol en la progresión tumoral y sugiere un papel en el proceso de diferenciación de ciertas neoplasias epiteliales.

Otras áreas que se han mostrado reactivas a este marcador son algunas células basales de la epidermis, de la vaina radicular externa del folículo y de infundíbulo, así como en las células germinales periféricas de las glándulas sebáceas. (3,4,8)

## **JUSTIFICACIÓN**

El melanoma cutáneo es la neoplasia de la piel con mayor grado de malignidad. En México ocupa el tercer lugar entre los cánceres de la piel, con 14.1 %. Su incidencia ha aumentado hasta 500 % en los últimos años, con una incidencia global de melanoma calculada de 1.01/100 mil habitantes. En nuestro servicio de Dermatopatología de este Hospital tenemos una incidencia de 2.4% de melanoma maligno. La presencia o ausencia de afección a ganglios linfáticos es considerado el mejor predictor de sobrevida. Los mecanismos que llevan a enfermedad metastásica es la invasión vascular tanto sanguínea como linfática. Actualmente la profundidad (índice de Breslow) y el número de mitosis por campo son considerados los únicos hallazgos histológicos que permiten predecir el riesgo de progresión a enfermedad metastásica. Bajo la premisa de que el grado de invasión linfática se relaciona con el riesgo de metástasis a ganglio centinela y con ella a un peor pronóstico, se busca determinar la **densidad microvascular sanguínea y linfática (número de microvasos sanguíneos y linfáticos en**

**un campo visual del microscopio) y asociarla a las características histológicas.** Lo anterior permite estudiar el comportamiento histopatológico agresivo de esta patología.

## **HIPOTESIS DE TRABAJO**

Los pacientes con melanoma cutáneo con Breslow mayor a 1 mm, tienen un mayor número de microvasos linfáticos visualizados en un campo de estudio microscópico comparados con los que tienen Breslow menor 1 mm.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **OBJETIVO GENERAL**

Medir la densidad microvascular linfática (número de microvasos linfáticos en un campo visual del microscopio) mediante la expresión de podoplanina (D2-40) peritumoral en las biopsias de piel de pacientes con diagnóstico de melanoma y correlacionarlos con las características histopatológicas de los expedientes revisados en el servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo de tiempo comprendido entre marzo del 2017 y marzo del 2018.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

1. Registrar el género, edad, topografía, diagnóstico clínico y tiempo de evolución de la neoplasia al momento de la toma de biopsia.
2. Identificar el subtipo histopatológico de melanoma.
3. Determinar la presencia o ausencia de ulceración en la biopsia.
4. Determinar la profundidad de invasión mediante el índice de Breslow y nivel de Clark
5. Identificar el estadio patológico en cada caso.
6. Determinar la presencia o ausencia de invasión vascular o perineural.
7. Especificar el tipo de infiltrado linfocitario que predomina en la lesión.
8. Identificar la presencia o ausencia de regresión tumoral
9. Cuantificar el índice mitótico por  $\text{mm}^2$

10. Determinar la densidad microvascular linfática ((número de microvasos linfáticos en un campo visual del microscopio) a través de la expresión positiva de podoplanina (D2-40) en los vasos sanguíneos linfáticos intratumorales y peritumorales.
11. Asociar la densidad microvascular linfática con cada una de las características histopatológicas de estos melanomas.

## **II. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO Y DURACIÓN**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal. La duración del estudio comprendió el periodo entre marzo del 2017 y marzo del 2018. Se estudiaron los expedientes y laminillas con diagnóstico de melanoma maligno cutáneo.

### **DEFINICION DEL UNIVERSO**

Laminillas y expedientes de pacientes con diagnóstico de melanoma maligno cutáneo revisados en el servicio de Dermatología que fueron revisados en el servicio de Dermatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA Y MÉTODO DE MUESTREO**

Expedientes y laminillas de pacientes con diagnóstico de melanoma maligno cutáneo del servicio de Dermatopatología de este hospital, en el periodo comprendido entre marzo del 2017 y marzo del 2018. En base a la estimación de que la proporción esperada de melanoma en nuestro servicio es de 3.7% de todos los casos de cáncer de piel y considerando que se trata de un estudio que requiere la utilización de inmunohistoquímica cuyo costo por unidad es elevado, se analizó un máximo de laminillas de 22. Se llevó a cabo un método de muestreo no probabilístico, de casos consecutivos que cumplan con los criterios de selección, hasta alcanzar el tamaño de muestra.

## **METODOLOGÍA**

### Tipo del estudio

- Por el diseño: Estudio analítico
- Por la maniobra del investigador: Observacional.
- Por el número de mediciones: Transversal
- Por la recolección de los datos: Retrolectivo
- Por la dirección: Retrospectivo

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA LOS CASOS**

### **INCLUSIÓN**

- Expedientes con diagnóstico de melanoma cutáneo cuyas laminillas y bloque se encuentre disponible para su revisión y realización de inmunohistoquímica.

### **NO INCLUSION**

- Expedientes con los que no contemos con su expediente completo para revisión
- Bloques insuficientes para realizar mayor cantidad de cortes y tinción de inmunohistoquímica
- Expedientes de pacientes que hayan solicitado su bloque para revisión.

## **POBLACIÓN Y TAMAÑO DE MUESTRA**

Expedientes y laminillas de pacientes con diagnóstico de Melanoma Maligno cutáneo diagnosticados en el servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, en los últimos tres años (2015, 2016 y 2017). En los últimos tres años se han reportado 3.7% de casos con melanoma cutáneo. Por conveniencia se analizaron un máximo de laminillas de 22.

## DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLE	CATEGORÍA	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	OPERACIONALIZACIÓN
Edad	Cualitativa	Nominal	1: 40-50 años 2: 51-60 años 3: 61-70 años 4: 71-80 años 5: >80 años	Años cumplidos al momento de la inclusión al estudio.
Género	Cualitativa	Nominal	1: Femenino 2: Masculino	Fenotipo sexual
Tiempo de evolución	Cualitativa	Nominal	1: $\leq 2$ años 2: 3 a 4 años 3: $\geq 5$ años	Tiempo transcurrido desde la aparición de la lesión hasta el momento del diagnóstico.
Topografía	Cualitativa	Nominal	1: cabeza 2: tronco 3: Extremidades sup 4: Extremidades inf 5: cuello	Topografía de afección.
Subtipo clínico	Cualitativa	Nominal	1: Melanoma acral lentiginoso 2: Melanoma acral lentiginoso con fase de crecimiento vertical 3: Melanoma extensión superficial 4: Melanoma de extensión superficial con fase de crecimiento vertical 5: Melanoma amelánico 6: Melanoma lentigo maligno 7: Melanoma lentigo maligno con fase de crecimiento vertical 8: Melanoma nodular 9: Melanoma subungueal 10: Melanoma subungueal con fase de crecimiento vertical	Variedad clínica de melanoma que predomina.

## DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES HISTOPATOLÓGICA Y UNIDADES DE MEDIDA.

VARIABLE	CATEGORÍA	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	OPERACIONALIZACIÓN
Invasión perineural	Cualitativa	Nominal	1: sin invasión; 2: invasión perineural	Datos que sugieren invasión perineural
Invasión perivascular	Cualitativa	Nominal	1: sin invasión; 2: con invasión perivascular;	Datos que sugieren invasión perivascular.
Densidad microvascular linfática (DMVS)	Cuantitativa	Numérica	Número de vasos linfáticos en una área “hot spot”	Número de vasos positivos para D2-40
Densidad microvascular linfática (DMVS)	Cuantitativa	Nominal	1: Baja < 10 microvasos linfáticos contabilizados 2: Alta > 11 microvasos linfáticos contabilizados	Número de vasos positivos para D2-40

## RESULTADOS

### DISEÑO Y DURACIÓN

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal. La duración del estudio comprendió el periodo entre marzo del 2017 y marzo del 2018. Se estudiaron los expedientes y laminillas con diagnóstico de melanoma cutáneo.

### DEFINICION DEL UNIVERSO

Laminillas de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo revisados en el servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.



## **TAMAÑO DE LA MUESTRA Y MÉTODO DE MUESTREO**

Laminillas de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo del servicio de Dermatopatología de este hospital, en el periodo comprendido entre marzo del 2017 y marzo del 2018. En base a la estimación de que la proporción esperada de melanoma en nuestro servicio es de 3.7% de todos los casos de cáncer de piel y considerando que se trata de un estudio que requiere la utilización de inmunohistoquímica cuyo costo por unidad es elevado, se analizó un máximo de laminillas de 30 casos, sin embargo 9 casos fueron excluidas del protocolo debido a material insuficiente en el bloque parafina, por lo que el análisis se realizó solo en 22 casos. Se llevó a cabo un método de muestreo no probabilístico, de casos consecutivos que cumplan con los criterios de selección, hasta alcanzar el tamaño de muestra.

## **TIPO DEL ESTUDIO**

Por el diseño	Estudio analítico
Por la maniobra del investigador	Observacional
Por el número de mediciones	Transversal
Por la recolección de los datos	Retrolectivo
Por la dirección	Retrospectivo

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO**

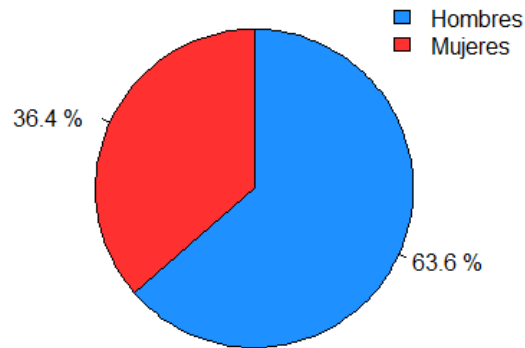
Se realizó un análisis descriptivo de las variables recaudadas, siendo un total de 22 observaciones, con la finalidad de observar frecuencias, porcentajes y promedios según el tipo de variable. Para poder posteriormente general un análisis inferencial.

Tabla 1. Asociación de la densidad microvascular linfática (baja o alta) con las características clínicas y patológicas de los pacientes con melanoma cutáneo.			
	No metastásico	Metastásico	Valor de p
Número de pacientes	19	3	0.531
Hombres n= 14 (63.6%)	12	2	
Mujeres n= 8 (36.4%)	7	1	
Topografía			
Extremidades inferiores	6	3	
Cabeza	4	0	
Tronco	4	0	
Extremidades superiores	4	0	
Cuello	1	0	
Edad al momento del diagnóstico (años)	58	36.6	0.534
Tipo histológico más frecuentes			
Melanoma subungueal (18.2%)	4	0	0.6014
Melanoma acral lentiginoso (13.6%)	3	0	1.0
Melanoma acral lentiginoso con fase de crecimiento vertical (13.6%)	2	1	0.06879
Melanoma de extensión superficial (13.6%)	3	0	0.4454
Melanoma léntigo maligno (13.6%)	3	0	0.9065
Melanoma de extensión superficial con fase de crecimiento vertical (4.5%)	1	0	0.1757
	1	0	0.1757
Melanoma amelanico (4.5%)	0	1	1.0
Melanoma nodular (4.5%)	0	1	0.7717
Melanoma subungueal con fase de crecimiento vertical (4,5%)	2	0	0.7261
Melanoma Léntigo maligno con fase de crecimiento vertical (9.1%)			
Breslow (grosor)			
Menor 1 mm	14	0	
Mayor 1.1 mm	5	3	0.0031
Nivel de invasión de Clark			
I	6	0	
II	8	0	0.2727
Mayor III	5	3	
Ulceración			
Presente	6	2	0.5862
Ausente	13	1	
Número de mitosis/mm <sup>2</sup>			
0 a 1	19	0	1.0
Mayor 2	0	3	
Regresión tumoral			
Presente	0	2	1.0
Ausente	20	0	
Infiltrado linfocítico peritumoral abundante			
Presente	5	0	0.5681
Ausente	17	0	
Invasión vascular linfática			
Presente	1	5	0.6571
Ausente	16	0	
Invasión perineural			
Presente	1	1	0.6771
Ausente	20	0	

## Pacientes según sexo

El total de los pacientes fueron 22 de los cuales, 14 fueron hombres y 8 mujeres. Donde podemos decir de forma general, que de cada diez pacientes seis fueron hombres.

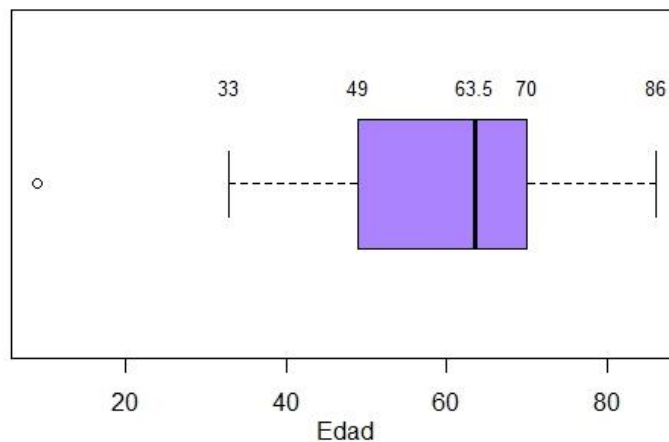
Gráfica 1. Porcentaje según sexo de los pacientes



## Pacientes según edad

En cuanto a la edad de los pacientes, el mínimo de edad es de nueve años y el máximo de ochenta seis años, teniendo un promedio de 58 años y con una mediana de 63 años con una desviación estándar de +/-19 años, lo que significa que la muestra tiene valores atípicos, principalmente por el paciente de nueve años, mismo que se puede observar en la siguiente gráfica (el punto es el outlier, el paciente).

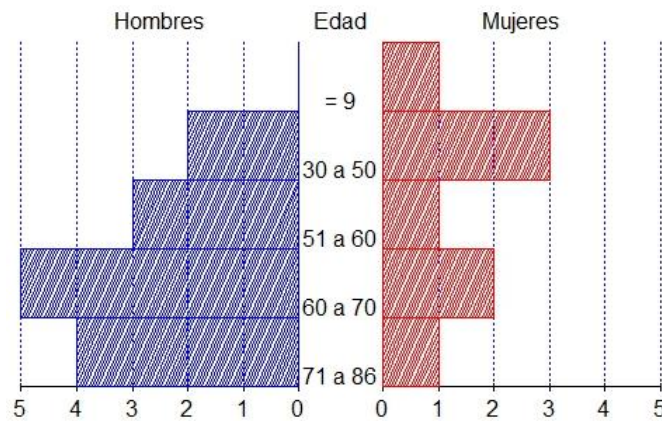
Gráfica 2. Boxplot de la edad de los pacientes



### Pacientes según edad y sexo

Por otro lado, se puede observar que el 50% de la edad de los pacientes se encuentra entre los 49 años y los 70 años. En la pirámide poblacional se puede observar que el paciente de nueve años es mujer. En cuanto a la distribución del sexo según rango de edad, nos muestra que de los 30 a los 50 años mayoría de los pacientes son mujeres, mientras que del rango de 60 a 70 años el 71.4% fueron hombres y del rango mayor a 71 años el 80%.

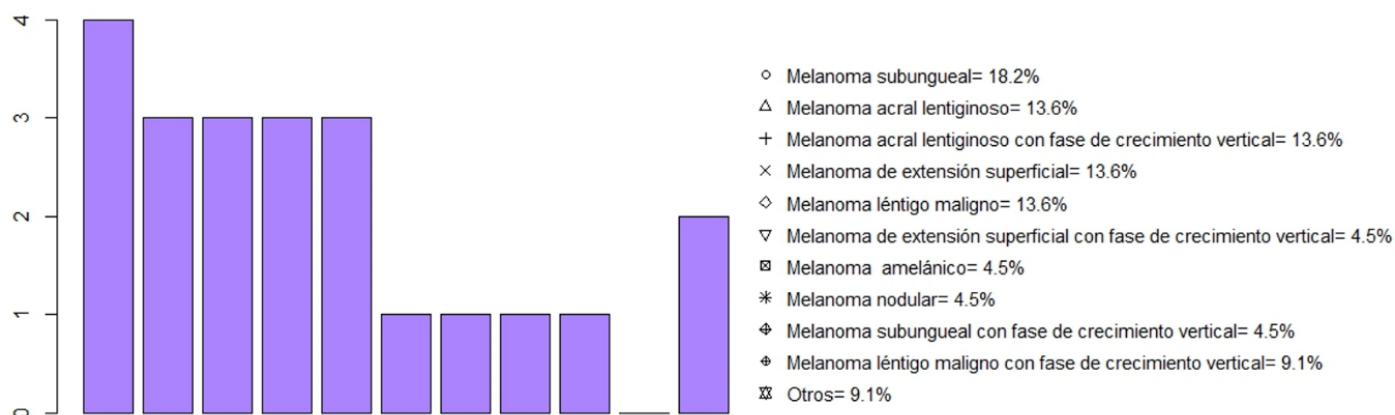
Gráfica 3. Pirámide poblacional según edad y sexo



### Variedad histopatológica

En cuanto a la variedad histopatológica, se encontraron 11 variantes importantes, donde el melanoma acral lentiginoso presentó 4 casos, mientras que cuatro variedades presentaron 3 casos, y otras cuatro sólo un caso, mientras que otras variedades se dieron en dos casos.

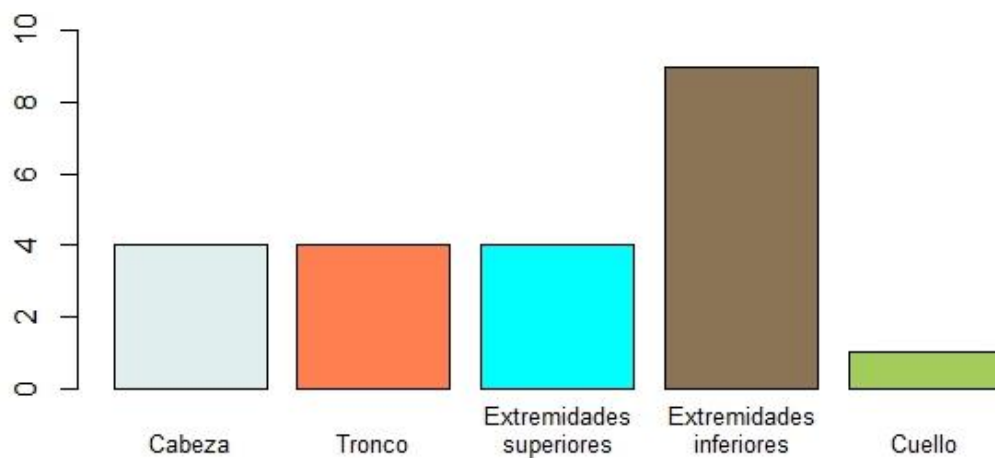
Gráfica 4. Variedad histopatológica



### Zonas donde se presentó el tumor

En cuanto a las zonas donde el tumor se presentó, se muestra en las extremidades inferiores se concentró el 40.9% la mayoría de los tumores, mientras que en la cabeza, el tronco y las extremidades superiores representan el 18.2% respectivamente, mientras que en el cuello se representaron el 4.5% de los casos.

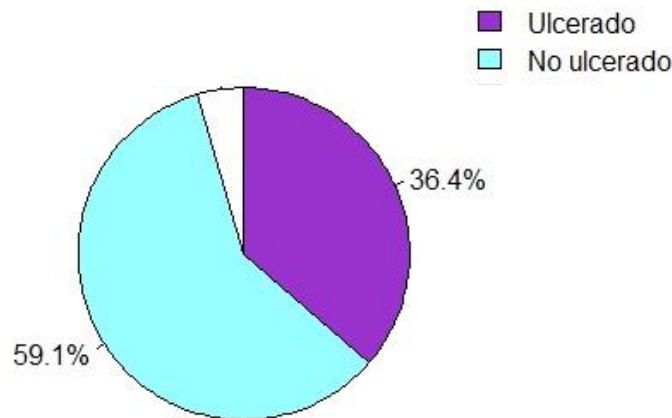
Gráfica 5. Zonas donde se presentó el tumor



## Presencia de úlceras

En cuanto a la presencia de úlceras, 8 casos presentaron úlceras y 13 no las presentaron, donde de forma general podemos decir que de cada diez pacientes casi 4 presentaron úlceras.

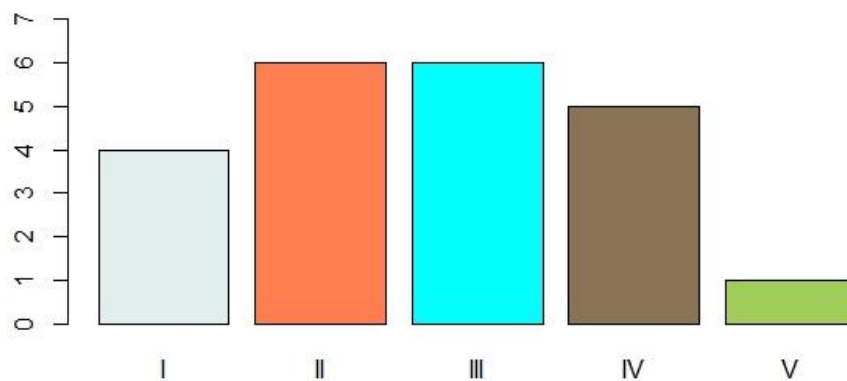
Gráfica 6. Porcentaje de presencia de úlcera



## Niveles de Clark

Los niveles Clark miden el grado de invasión. En los casos estudiados, se observó que el 27.3% presentaron un nivel II y III de invasión dérmica, en el 18.2% se observó un nivel I en contraste con el nivel V que representa tan sólo el 4.5%, donde podemos decir de manera aproximada que de cada diez pacientes, entre dos y tres tuvieron el nivel II y III.

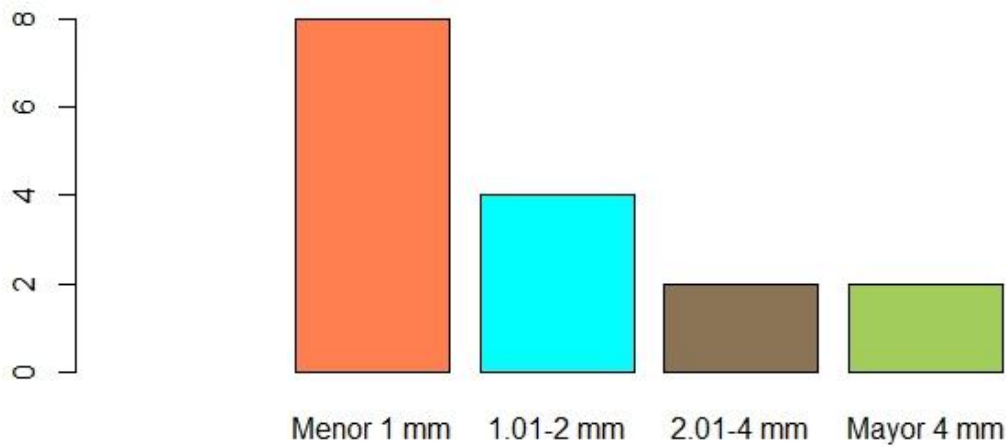
Gráfica 7. Frecuencia de niveles de Clark



### Niveles de Breslow

En cuanto a los niveles Breslow de los 22 casos, el grosor tumoral menor a 1 mm representa el 63.7 %, mientras que el grosor tumoral mayor 1.01 fue del 18.2% y el 27.3% de casos no fue valorable el nivel de Breslow, por lo que podemos decir que casi 4 casos de 10, tuvieron la medida menor a 1 mm.

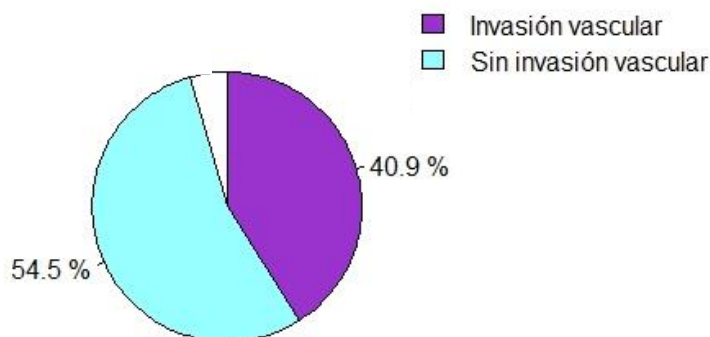
Gráfica 8. Frecuencias de niveles Breslow



### Invasión vascular

En cuanto a la invasión vascular, se presentaron 9 casos con invasión vascular y 12 casos sin invasión vascular, donde podemos decir de manera general que de cada diez pacientes 4 presentaron una invasión vascular.

Gráfica 9. Porcentaje de la invasión vascular

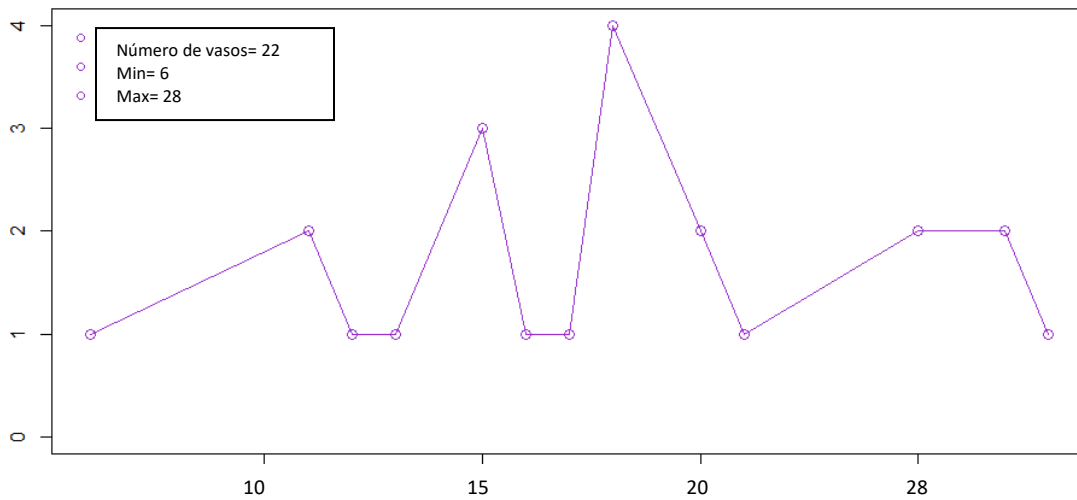


## Número de vasos

En cuanto al número de vasos de los pacientes, de los 22 casos, el mínimo es de 6 y el máximo de 28.

Como puede observarse en la gráfica, la frecuencia mínima fue de uno y el máximo de cuatro casos.

Donde el 38.5% de los casos no presentan riesgo y el 61.5% sí lo presentan.



Como puede observarse la moda, o sea, el valor que se repitió más veces fue la medición 13 en cuatro casos (18.2%), siguiendo el valor 15 con tres casos respectivo (13.6%).

**Cuadro 1. Número de vasos de los pacientes**

Número de vasos	Frecuencia	%
6	1	4.5
11	2	9.1
21	1	4.5
23	1	4.5
15	3	13.6
16	1	4.5
17	1	4.5
13	4	18.2
20	2	9.1
22	1	4.5
25	2	9.1
26	2	9.1
28	1	4.5
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>100.0</b>



## **PRUEBAS INFERENCIALES PARA EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Dada la naturaleza de las variables, se decidió hacer pruebas inferenciales en cinco principales, siendo el número de vasos la variable dependiente (siendo medida de la siguiente manera: menor a 10 vasos linfáticos se consideró como baja densidad y por arriba de 11, se consideró como alta densidad vascular linfática, dicho de otra manera, <10 baja densidad microvascular linfática y >11 alta densidad microvascular linfática), y medirlas de forma dicotómica en las siguientes variables:

### 1. Tipo histológico

- Melanoma subungueal
- Melanoma acral lentiginoso
- Melanoma acral lentiginoso con fase de crecimiento vertical
- Melanoma de extensión superficial
- Melanoma léntigo maligno
- Melanoma de extensión superficial con fase de crecimiento vertical
- Melanoma amelánico
- Melanoma nodular
- Melanoma subungueal con fase de crecimiento vertical
- Otros

### 2. Número de vasos

### 3. Breslow

### 4. Clark

### 5. Ulceración

Para las siguientes pruebas se utilizó el software R studio y Excel, para generar las siguientes 13 pruebas inferenciales y análisis.

### **1. Número de vasos y nivel de Breslow (grosor tumoral en mm)**

Derivado de lo anterior, se hizo la prueba *Chi cuadrada* ( $X^2$ ), para buscar asociación, quedando las hipótesis de la siguiente manera:

#### **Hipótesis nula**

$H_0$  = No hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la medición de Breslow.

#### **Hipótesis alterna**

$H_1$  = Hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la medición de Breslow.

Posterior a la prueba se obtuvieron los siguientes resultados:

$$p\text{-value} = 0.0031 < \alpha = 0.05$$

#### **Conclusión**

Hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la medición de Breslow. Por lo tanto, se acepta la hipótesis alterna. Si existe una asociación entre la densidad microvascular linfática y el grosor tumoral (Breslow), es decir los casos que presentaron una mayor densidad microvascular linfática tienen un nivel de Breslow con grosor tumoral mayor de 1 mm y viceversa.

### **2. Número de vasos y Melanoma subungueal**

Derivado de lo anterior, se hizo la prueba *Chi cuadrada* ( $X^2$ ), para buscar asociación, quedando las hipótesis de la siguiente manera:

### **Hipótesis nula**

$H_0$  = No hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de melanoma subungueal

### **Hipótesis alterna**

$H_1 = H_0$  = Hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de melanoma subungueal

Posterior a la prueba se obtuvieron los siguientes resultados:

$$p\text{-value} = 0.6014 > \alpha = 0.05$$

### **Conclusión**

No hay una asociación significativa entre el número de vasos (riesgo y no riesgo) y la presencia o no de melanoma subungueal. Por lo tanto, se acepta la hipótesis nula.

### **3. Número de vasos y Melanoma acral lentiginoso**

Derivado de lo anterior, se hizo la prueba *Chi cuadrada* ( $X^2$ ), para buscar asociación, quedando las hipótesis de la siguiente manera:

### **Hipótesis nula**

$H_0$  = No hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de melanoma acral lentiginoso

### **Hipótesis alterna**

$H_1 = H_0$  = Hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de melanoma acral lentiginoso

Posterior a la prueba se obtuvieron los siguientes resultados:

$$p\text{-value} = 1 > \alpha = 0.05$$

## CONCLUSIÓN

No hay una asociación significativa entre el número de vasos (riesgo y no riesgo) y la presencia o no de melanoma acral lentiginoso. Por lo tanto, se acepta la hipótesis nula.

### 4. Número de vasos y Melanoma acral lentiginoso con fase de crecimiento vertical

Derivado de lo anterior, se hizo la prueba *Chi cuadrada* ( $X^2$ ), para buscar asociación, quedando las hipótesis de la siguiente manera:

#### Hipótesis nula

$H_0$  = No hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de melanoma acral lentiginoso con fase de crecimiento vertical

#### Hipótesis alterna

$H_1 = H_0$  = Hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de melanoma acral lentiginoso con fase de crecimiento vertical

Posterior a la prueba se obtuvieron los siguientes resultados:

$$p\text{-value} = 0.06879 > \alpha = 0.05$$

#### Conclusión

No hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de melanoma acral lentiginoso con fase de crecimiento vertical. Por lo tanto, se acepta la hipótesis nula.

### 5. Número de vasos y Melanoma de extensión superficial

Derivado de lo anterior, se hizo la prueba *Chi cuadrada* ( $X^2$ ), para buscar asociación, quedando las hipótesis de la siguiente manera:

#### Hipótesis nula

$H_0$  = No hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de melanoma de extensión superficial

**Hipótesis alterna**

$H_1 = H_0$  = Hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de melanoma de extensión superficial

Posterior a la prueba se obtuvieron los siguientes resultados:

$$p\text{-value} = 0.4454 > \alpha = 0.05$$

**Conclusión**

No hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de melanoma de extensión superficial. Por lo tanto, se acepta la hipótesis nula.

**6. Número de vasos y Melanoma léntigo maligno**

Derivado de lo anterior, se hizo la prueba *Chi cuadrada* ( $X^2$ ), para buscar asociación, quedando las hipótesis de la siguiente manera:

**Hipótesis nula**

$H_0$  = No hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de melanoma léntigo maligno

**Hipótesis alterna**

$H_1 = H_0$  = Hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de melanoma léntigo maligno

Posterior a la prueba se obtuvieron los siguientes resultados:

$$p\text{-value} = 0.9065 > \alpha = 0.05$$

## **Conclusión**

No hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de melanoma léntigo maligno. Por lo tanto, se acepta la hipótesis nula.

## **7. Número de vasos y Melanoma de extensión superficial con fase de crecimiento vertical**

Derivado de lo anterior, se hizo la prueba *Chi cuadrada* ( $X^2$ ), para buscar asociación, quedando las hipótesis de la siguiente manera:

### **Hipótesis nula**

$H_0$  = No hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de melanoma de extensión superficial con fase de crecimiento vertical

### **Hipótesis alterna**

$H_1 = H_0$  = Hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de melanoma de extensión superficial con fase de crecimiento vertical

Posterior a la prueba se obtuvieron los siguientes resultados:

$$p\text{-value} = 0.1757 > \alpha = 0.05$$

## **Conclusión**

No hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de melanoma de extensión superficial con fase de crecimiento vertical.

Por lo tanto, se acepta la hipótesis nula.

## **8. Número de vasos y Melanoma amelánico**

Derivado de lo anterior, se hizo la prueba *Chi cuadrada* ( $X^2$ ), para buscar asociación, quedando las hipótesis de la siguiente manera:

### **Hipótesis nula**

$H_0$  = No hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de melanoma amelanítico

### **Hipótesis alterna**

$H_1$  = Hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de melanoma amelanítico

Posterior a la prueba se obtuvieron los siguientes resultados:

$$p\text{-value} = 0.1757 > \alpha = 0.05$$

### **Conclusión**

Hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de melanoma amelanítico. Por lo tanto, se acepta la hipótesis nula.

## **9. Número de vasos y Melanoma nodular**

Derivado de lo anterior, se hizo la prueba *Chi cuadrada* ( $X^2$ ), para buscar asociación, quedando las hipótesis de la siguiente manera:

### **Hipótesis nula**

$H_0$  = No hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de melanoma nodular

### **Hipótesis alterna**

$H_1$  = Hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de melanoma nodular

Posterior a la prueba se obtuvieron los siguientes resultados:

$$p\text{-value} = 1 > \alpha = 0.05$$

## **Conclusión**

No hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de melanoma nodular. Por lo tanto, se acepta la hipótesis nula.

### **10. Número de vasos y Melanoma subungueal con fase de crecimiento vertical**

Derivado de lo anterior, se hizo la prueba *Chi cuadrada* ( $X^2$ ), para buscar asociación, quedando las hipótesis de la siguiente manera:

#### **Hipótesis nula**

$H_0$  = No hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de melanoma subungueal con fase de crecimiento vertical

#### **Hipótesis alterna**

$H_1$  = Hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de melanoma subungueal con fase de crecimiento vertical

Posterior a la prueba se obtuvieron los siguientes resultados:

$$p\text{-value} = 0.7717 > \alpha = 0.05$$

## **Conclusión**

No hay una asociación significativa entre el número de vasos (riesgo y no riesgo) y la presencia o no de melanoma subungueal con fase de crecimiento vertical. Por lo tanto, se acepta la hipótesis nula.

### **11. Número de vasos y Otras variantes histopatológicas.**

Derivado de lo anterior, se hizo la prueba *Chi cuadrada* ( $X^2$ ), para buscar asociación, quedando las hipótesis de la siguiente manera:

#### **Hipótesis nula**

$H_0$  = No hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de otros (incluir cuales)



### **Hipótesis alterna**

$H_1$  = Hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de otros (incluir cuales)

Posterior a la prueba se obtuvieron los siguientes resultados:

$$p\text{-value} = 0.7261 > \alpha = 0.05$$

### **Conclusión**

No hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de otros (incluir cuales). Por lo tanto, se acepta la hipótesis nula.

### **12. Número de vasos y Medición Clark**

Derivado de lo anterior, se hizo la prueba *Chi cuadrada* ( $X^2$ ), para buscar asociación, quedando las hipótesis de la siguiente manera:

### **Hipótesis nula**

$H_0$  = No hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la medición Clark

### **Hipótesis alterna**

$H_1$  = Hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la medición Clark

Posterior a la prueba se obtuvieron los siguientes resultados:

$$p\text{-value} = 0.2727 > \alpha = 0.05$$

### **Conclusión**

No hay una asociación significativa entre el número de vasos (riesgo y no riesgo) y la presencia o no de breslow. Por lo tanto, se acepta la hipótesis nula.

### **13. Número de vasos y Ulceración**

Derivado de lo anterior, se hizo la prueba *Chi cuadrada* ( $X^2$ ), para buscar asociación, quedando las hipótesis de la siguiente manera:

#### **Hipótesis nula**

$H_0$  = No hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de ulcera

#### **Hipótesis alterna**

$H_1$  = Hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de ulcera

Posterior a la prueba se obtuvieron los siguientes resultados:

$$p\text{-value} = 0.5862 > \alpha = 0.05$$

#### **Conclusión**

No hay una asociación significativa entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la presencia o no de ulcera, Por lo tanto, se acepta la hipótesis nula.

### **DISCUSIÓN**

El melanoma cutáneo es una neoplasia con incremento en la incidencia y limitadas opciones terapéuticas para los pacientes con enfermedad metastásicas. Lo principales indicadores pronósticos para la supervivencia en el melanoma son la escala de Breslow, ulceración y el índice mitótico. Sin embargo, estos marcadores son poco suficientes para algunos pacientes, ya que arriba del 15% de los pacientes con tumores invasivos menores a 1 mm de grosor desarrollan enfermedad metastásica. (23)

Los pacientes con un grosor tumoral mayor a 4 mm tienen una sobrevida a largo plazo de 50% a más de 5 años. (24) Por lo anterior existe una necesidad de identificar nuevos indicadores pronósticos para opciones de tratamiento.

Uno de los procesos biológicos claves que parecen relevantes para el establecimiento y progresión de la mayoría de las formas de cáncer, incluyendo el melanoma, es la angiogénesis que consiste en la generación de nuevos vasos capilares de vasos pre-existentes. La angiogénesis tumoral en una variedad de cánceres, incluyendo el melanoma, ha mostrado asociación con un pobre pronóstico. (25-29) Los microvasos se originan de clonas de células tumorales con alto potencial angiogénico, y ellos proveen una vía de acceso a la circulación e incrementan la probabilidad de metástasis vasculares. La hipoxia es considerada un fuerte factor angiogénico. (30,31)

La heterogeneidad de la vascularización tumoral, requiere la cuantificación de la densidad microvascular que implican grandes áreas tumorales. (32)

El melanoma cutáneo se distingue por su propensión para diseminación metastásica temprana por vía linfática hacia ganglios linfáticos, incluso en estadios tempranos tumorales. Basado en un cohorte de 431 pacientes con melanoma, con un grosor tumoral promedio de 1.89 mm, Essner et al. (33) reportó que el 21 % de los pacientes presentaron metástasis a ganglios linfáticos simultáneamente al diagnóstico.

En nuestro estudio, contrario a la literatura americana, el tipo histológico más frecuente fue el melanoma subungueal

En este estudio observacional, se realizó un cohorte de 22 casos de melanoma cutáneo. Esta neoplasia fue más prevalente en hombres (mujeres 36.4 %, hombres 63.6 %), con una edad promedio de 58 años. Las variedades histopatológicas más frecuentes son melanoma subungueal (18.2%), melanoma acral lentiginoso (13.6%) y melanoma acral lentiginoso con fase de crecimiento vertical (13.6%). El melanoma se presentó con mayor frecuencia en extremidades inferiores (40.9%), seguido de la cabeza y tronco. El 59.1% de estos melanomas no presentaron ulceración, el 27.3 % tuvo un Nivel de Clark II y III, con un Breslow menor a 1 mm (63.7), más de la mitad de éstos no presentó invasión vascular ni

invasión perineural y sin datos histopatológicos de regresión tumoral. La mayoría de estos tumores presentaron de 0 a 1 mitosis/mm<sup>2</sup> y solo 3 casos presentaron metástasis. El número de microvasos linfáticos peritumorales (densidad vascular linfática) fue entre 6 y 28 vasos, dividido en dos grupos, baja densidad microvascular linfática (<10 microvasos) y alta densidad microvascular linfática (>11 microvasos). Se observó una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) entre el número de vasos (alta y baja densidad microvascular linfática) y la medición del grosor tumoral (Breslow). El resto de las características histopatológicas (tipos histológicos, número de mitosis, ulceración, nivel de invasión de Clark y metástasis) no tuvieron asociación estadística significativa. Las limitantes del estudio fueron el número de casos y biopsias incisionales que limitan el tejido estudio para la medición del número de microvasos.

## **CONCLUSION**

De acuerdo a la literatura y a nuestro estudio, si existe una asociación entre la densidad microvascular linfática y el grosor tumoral (Breslow), es decir, el número de microvasos linfáticos peritumorales (alta densidad microvascular linfática) si correlaciona con el grosor tumoral que es un predictor de pobre pronóstico y agresividad tumoral.

## Anexo 1. Instrumento de recolección de datos

### CORRELACIÓN DE LA DENSIDAD MICROVASCULAR LINFÁTICA EN LOS DIFERENTES TIPOS HISTOLÓGICOS DE MELANOMA CUTÁNEO.

**Hospital General De México “Dr. Eduardo Liceaga”**

**Servicio De Dermatopatología**

1. Número de laminilla: \_\_\_\_\_
2. Edad de paciente: \_\_\_\_\_
3. Sexo: \_\_\_\_\_
4. Topografía de la lesión: \_\_\_\_\_
5. Biopsia: Incisional \_\_\_\_\_ Excisional \_\_\_\_\_
6. Características Histopatológicas de la muestra:
  - Ulceración \_\_\_\_\_
  - Diseminación pagetoide \_\_\_\_\_
  - Características de la epidermis \_\_\_\_\_
  - Nidos \_\_\_\_\_
  - Número de melanocitos atípicos por 1mm \_\_\_\_\_
  - Involucro de estructuras anexiales \_\_\_\_\_
  - Ruptura de la membrana basal \_\_\_\_\_

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Wojciechowska-Zdrojowy M, Szepietowski JC, Matusiak Ł, Dzięgiel P, Puła B. Expression of **Podoplanin in Non-melanoma Skin Cancers and Actinic Keratosis**. *Anticancer Res.* 2016;36(4):1591-7.
2. Ordóñez NG. Value of **Podoplanin as an Immunohistochemical Marker** in Tumor Diagnosis: A Review and Update. *ApplImmunohistochem Mol Morphol* 22(5): 331-347, 2013.
3. Pula B, Witkiewicz W, Dzięgiel P and Podhorska-Okolow M. Significance of **podoplanin expression in cancer-associated fibroblasts**: A comprehensive review. *Int J of Oncol* 42: 1849-1857, 2013.
4. Rodrigo JP, García-Carracedo D, González MV, Mancebo G, Fresno MF and García-Pedrero J: **Podoplanin expression in the development and progression of laryngeal cell carcinomas**. *MolCancer* 9: 48, 2010.
5. Kaneko MK, Kato Y, Kitano T and Osawa M. Conservation of a platelet activating domain of **Aggrus/podoplanin as a platelet aggregation inducing factor**. *Gene* 378: 52-57, 2006
6. Astarita JL, Acton SE and Turley SJ: **Podoplanin: emerging functions in development, the immune system, and cancer**. *Front Immunol* 3: 283, 2012.
7. Doeden K, Ma Z, Narasimhan B, Swetter SM, Detmar M, Dadrás SS. Lymphatic invasion in cutaneous melanoma is associated with sentinel lymph node metastasis. *J Cutan Pathol.* 2009;36:772---80
8. Wermker K1, Brauckmann T1,2, Klein M, Haßfeld S, Schulze HJ, Hallermann C. Prognostic value of S100/CD31 and S100/podoplanin double immunostaining in mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck.* 2015;37(9):1368-74.
9. Fuertes L, Santonja C, Kutzner H, Requena L. Immunohistochemistry in dermatopathology: a review of the most commonly used antibodies (part I). *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(2):99-127.

10. Valencak J, Heere-Ress E, Kopp T, Schoppmann SF, Kittler H, Pehamberger H. Selective immunohistochemical staining shows significant prognostic influence of lymphatic and blood vessels in patients with malignant melanoma. *Eur J Cancer*. 2004;40:358-364.
11. Dadras SS, Lange-Asschenfeldt B, Velasco P, Nguyen L, Vora A, Muzikansky A, et al. Tumor lymphangiogenesis predicts melanoma metastasis to sentinel lymph nodes. *Mod Pathol*. 2005;18:1232-1242.
12. Demirkessen C, Büyükpınarbasılı N, Ramazanoglu R, Oguz O, Mandel NM, Kaner G. The correlation of angiogenesis with metastasis in primary cutaneous melanoma: A comparative analysis of microvessel density, expression of vascular endothelial growth factor and basic fibroblastic growth factor. *Pathology*. 2006;38:132-137.
13. Pastushenko I, Vermeulen PB, Carapeto FJ, Van den Eynden GG, Rutten A, Ara M, et al. Blood microvessel density, lymphatic microvessel density and lymphatic invasion in predicting melanoma metastases: Systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2014;170:66-77.
14. Vermeulen, G. Gasparini, S.B. Fox, C. Colpaert, L.P. Marson, M. Gion. Second international consensus on the methodology and criteria of evaluation of angiogenesis quantification in solid human tumours. *Eur J Cancer*;38:2002:1564-1579.
15. Fox, R.D. Leek, M.P. Weekes, R.M. Whitehouse, K.C. Gatter, A.L. Harris. Quantitation and prognostic value of breast cancer angiogenesis: comparison of microvessel density. Chalkley count and computer image analysis. *J Pathol*(177)1:1995. pp. 275-283.
16. Tamura, Y. Serum vascular endothelial growth factor-C level in patients with primary nonsmall cell lung carcinoma: A possible diagnostic tool for lymph node metastasis. *Cancer*;98:2003, pp. 1217-1222.
17. Stacker, C. Caesar, M.E. Baldwin, G.E. Thornton, R.A. Williams, R. Prevo. VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics *Nat Med*. 2001;1:186-191.
18. Shimizu, H. Kubo, K. Yamaguchi, K. Kawashima, Y. Ueda, K. Matsuo

19. Suppression of VEGFR-3 signaling inhibits lymph node metastasis in gastric cancer. *Cancer Sci.* 2004;95:328-333.
20. Roberts,B. Kloos,M. Cassella,S. Podgrabinska,K. Persaud,Y. Wu. Inhibition of VEGFR-3 activation with the antagonistic antibody more potently suppresses lymph node and distant metastases than inactivation of VEGFR-2. *Cancer Res.* 2006;26:2650-2657.
21. Karpanen,M. Egeblad,M.J. Karkkainen,H. Kubo,S. Yl Herttuala,M. Jäättelä. Vascular endothelial growth factor C promotes tumor lymphangiogenesis and intralymphatic tumor growth. *Cancer Res.* 2001;61:1786-1790.
22. Rinderknecht,M. Detmar. Tumor lymphangiogenesis and melanoma metastasis. *J Cell Physiol.* 2008;216:347-354.
23. Emmett MS, Symonds KE, Rigby H et al. Prediction of melanoma metastasis by Shields index based on lymphatic vessel density. *BMC Cancer* 2010; 10:208.
24. Criscione VD, Weinstock MA. Melanoma thickness trends in the United States, 1988–2006. *J Invest Dermatol* 2010; 130:793–7.
25. Straume O, Salvesen HB, Akslen LA. Angiogenesis is prognostically important in vertical growth phase melanomas. *Int J Oncol* 1999; 15:595–9.
26. Valencak J, Heere-Ress E, Kopp T et al. Selective immunohistochemical staining shows significant prognostic influence of lymphatic and blood vessels in patients with malignant melanoma. *Eur J Cancer* 2004; 40:358–64.
27. Dadras SS, Lange-Asschenfeldt B, Velasco P et al. Tumor lymphangiogenesis predicts melanoma metastasis to sentinel lymph node. *Mod Pathol* 2005; 18:1232–42.
28. Depasquale I, Thompson WD. Microvessel density for melanoma prognosis. *Histopathology* 2005; 47:186–94.
29. Demirkesen C, Büyükpınarbasılı N, Ramazanoglu R et al. The correlation of angiogenesis with metastasis in primary cutaneous melanoma: a comparative analysis of microvessel density,



expression of vascular endothelial growth factor and basic fibroblastic growth factor. *Pathology* 2006; 38:132–7.

30. 17 Vermeulen PB, Gasparini G, Fox SB et al. Second international consensus on the methodology and criteria of evaluation of angiogenesis quantification in solid human tumours. *Eur J Cancer* 2002; 38:1564–79.
31. 18 Hasan J, Byers R, Jayson GC. Intra-tumoural microvessel density in human solid tumours. *Br J Cancer* 2002; 86:1566–77.
32. 19 Vermeulen PB, Gasparini G, Fox SB et al. Quantification of angiogenesis in solid human tumours: an international consensus on the methodology and criteria of evaluation. *Eur J Cancer* 1996; 32A:2474–84.
33. 21 Essner R, Scheri R, Kavanagh M et al. Surgical management of the groin lymph nodes in melanoma in the era of sentinel lymph node dissection. *Arch Surg* 2006; 141:877–82.
- 34.