



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

Instituto Mexicano del Seguro Social

Centro Médico Nacional “La Raza”

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

**Neurotropismo como factor pronóstico de recurrencia local en melanoma
cutáneo.**

T E S I S

Para obtener el grado de especialista en

D E R M A T O L O G Í A

Presenta

Dra. Vilma Adriana Ajiz Payán

Asesores de tesis

Dra. Nancy Pulido Diaz

Dra. Rosa Maria Guevara Castillo

Ciudad de México; Febrero 2021





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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

Dra. Nancy Pulido Diaz

Profesor Titular del Curso Universitario en Dermatología UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Nancy Pulido Diaz

Asesor de Tesis

Profesor Titular del Curso Universitario en Dermatología UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Vilma Adriana Ajiz Payán

Residente de Tercer año de Dermatología UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

Número de registro de Protocolo: R-2020-3501-094

ÍNDICE

| | |
|----------------------------------|----|
| Resumen | 4 |
| Abstract | 5 |
| Antecedentes | 6 |
| Material y Métodos: | 9 |
| Resultados | 11 |
| Discusión | 13 |
| Conclusiones | 16 |
| Bibliografía | 17 |
| Anexos | 20 |

RESUMEN

Neurotropismo como factor pronóstico de recurrencia local en melanoma cutáneo.

Introducción: El neurotropismo, se define como la invasión del perineuro por células tumorales. Su valor pronóstico está bien establecido en el cáncer de piel no melanoma; sin embargo, en el melanoma cutáneo no ha sido explorado ampliamente.

Material y métodos: Se identificaron los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario entre el 1 de enero 2012 al 31 de diciembre del 2017 en el servicio de Dermatología de Centro Médico Nacional La Raza. Se investigaron las características clinicopatológicas predictivas de recurrencia local y la relevancia del neurotropismo. Se estimó la supervivencia libre de recurrencia por el método de Kaplan-Meier; las variables clinicopatológicas se sometieron a análisis univariado y multivariado con el modelo de regresión de Cox.

Resultados: Se incluyeron 195 pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, el 4.6% (n=9) presentó neurotropismo. La supervivencia media libre de recurrencia fue de 72.8 meses para el grupo de melanomas que presentaron neurotropismo y de 86.3 meses en el grupo que carecían de esta característica. El neurotropismo, la histología acral lentiginosa, el grosor de Breslow ≥ 4 mm, el índice mitótico $\geq 3/\text{mm}^2$, la presencia de ulceración, microsateletosis, invasión linfovascular, metástasis ganglionares y a distancia, constituyeron un aumento de riesgo para la recurrencia local de forma significativa ($p < 0.05$). Solamente la presencia de metástasis ganglionares conservó significancia en el análisis multivariado.

Conclusiones: La presencia de neurotropismo no constituye un predictor independiente en el desarrollo de recurrencia local.

Palabras clave: neurotropismo, invasión perineural, melanoma.

ABSTRACT

Neurotropism as a prognostic factor in cutaneous melanoma.

Introduction: Neurotropism is defined as the invasion of the perineurium by tumor cells. Its prognostic value is well established in non-melanoma skin cancer; however, it has not been widely explored in cutaneous melanoma.

Material and methods: Patients with a diagnosis of primary cutaneous melanoma from January 1, 2012 to December 31, 2017 were identified from the Dermatology Department at La Raza National Medical Center. The clinicopathological characteristics predictive of local recurrence and the relevance of neurotropism were investigated. Recurrence-free survival was estimated by the Kaplan-Meier method; Clinicopathological variables were subjected to univariate and multivariate analysis with the Cox regression model.

Results: 195 patients with diagnosis of primary cutaneous melanoma were included, 4.6% (n = 9) presented neurotropism. The mean recurrence-free survival was 72.8 months for the patients with melanomas that presented neurotropism and 86.3 months for the ones that lacked this characteristic. The presence of neurotropism, acral lentiginous histology, Breslow thickness ≥ 4 mm, mitotic index $\geq 3/\text{mm}^2$, the presence of ulceration, microsatellitosis, lymphovascular invasion, presence of lymph node and distant metastases, constituted an increased risk for local recurrence, significantly (p <0.05). Only the presence of lymph node metastases preserved its relevance in the multivariate analysis.

Conclusions: The presence of neurotropism does not constitute an independent predictor in the development of local recurrence.

Key words: neurotropism, perineural invasion, melanoma.

ANTECEDENTES

El melanoma cutáneo (MC) es un tumor maligno que se origina en los melanocitos del estrato basal. Es el tercer tipo de cáncer de piel en orden de frecuencia y el de mayor letalidad, causando el 90% de mortalidad en los tumores cutáneos. (1,2) Mundialmente se diagnostican más de 280,000 casos nuevos al año, con una mortalidad cercana a 60,000 pacientes por año. (3) Se desconoce la incidencia actual en México, el último registro publicado reporta 1.01 casos por cada 100,000 habitantes. (4)

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de MC es la exposición intermitente e intensa a la radiación ultravioleta, fototipo claro, ojos de color, pelo rojo y un elevado número de nevos melanocíticos o displásicos. (5)

La naturaleza progresiva de esta neoplasia se asocia a una alta morbilidad aun en los estadios tempranos donde hasta un tercio de los pacientes desarrollará recurrencia en un periodo promedio de dos años, o metástasis en tres años. (6) Por ello nos vemos obligados a buscar parámetros clínicos e histopatológicos que nos apoyen para la estimación pronóstica en estos pacientes.

El Comité Conjunto Americano de Cáncer establece un sistema de estadificación para el melanoma que, actualmente, se basa en la determinación de la profundidad de invasión del tumor, la presencia de ulceración y la existencia de microsateletosis que deben ser consignados en el informe histopatológico. (7) Estos indicadores histológicos son considerados cada uno de forma independiente predictores de enfermedad invasora y se asocian a mayor riesgo de positividad de ganglio centinela. (8–10) En conjunto permiten clasificar a los pacientes para el tratamiento y estudios de extensión que estén indicados según su estadio.

Existen otros parámetros que si bien, no están contenidos en este sistema de estadificación se cree pueden ayudar a estimar con mayor precisión el pronóstico de los pacientes con MC. Entre ellos se encuentra el índice mitótico, éste se considera un elemento importante en el informe de histopatología ya que se ha encontrado tiene impacto en la supervivencia y recurrencia local posterior al

diagnóstico de melanoma. Otras de las características valiosas en el reporte histopatológico que brindarán guías en el pronóstico son la presencia de invasión linfovascular, la infiltración tumoral por linfocitos, datos de regresión y neurotropismo. (11,12)

NEUROTROPISMO

El neurilema está compuesto de tres capas de tejido conectivo que rodean las fibras nerviosas de afuera hacia adentro llamadas: epineuro, rico en colágeno y elastina; el perineuro compuesto de células endoteliales y una membrana basal estableciendo una función de barrera y el endoneuro que rodea axones individuales y células de Schwann.(13)

El neurotropismo, también conocido como invasión perineural, se define como la introducción de células tumorales en el perineuro seguida de la proliferación y extensión axial en este espacio. (14) En cáncer de piel no melanoma y otras malignidades viscerales se ha identificado como un factor de mal pronóstico para la recurrencia y metástasis, debido a su capacidad para permitir la diseminación contigua de las células tumorales a lo largo del tracto nervioso. Sin embargo, recientemente se ha encontrado que el espacio perineural no es un ambiente de baja resistencia para la extensión tumoral como antes se describió y se cree que existen factores microambientales que permiten la interacción entre las células neoplásicas y nerviosas. La producción heterogénea de estos factores en los diversos tipos de neoplasias explicaría que algunas de ellas tengan una mayor predilección por el neurotropismo que otras. (15–17)

El neurotropismo puede clasificarse en dos grupos: el incidental que sólo es evidente en el análisis histopatológico de la neoplasia y el clínico donde los pacientes manifiestan disestesia y la invasión perineural puede documentarse en estudios de imagen. Aunque el neurotropismo en MC no ha sido estudiado extensamente y se ha descrito como un hallazgo raro que ocurre con mayor frecuencia en áreas con exposición solar crónica como cabeza y cuello en pacientes del género masculino con fototipo claro. (18)

Los estudios disponibles de neurotropismo en melanoma están relacionado a la variante desmoplásica, la cual es una presentación rara del MC, pero se ha encontrado invasión perineural hasta en el 30% de este subtipo histológico. Haciendo alusión a la modificación del microambiente tumoral que permite la interacción entre células neoplásicas y nerviosas con la posterior invasión, el melanoma desmoplásico ha mostrado un aumento en la expresión del receptor del factor de crecimiento neural p75. Es en esta entidad que el neurotropismo adquiere valor pronóstico por el aumento en el riesgo de recidiva local que condiciona. (14)

Aunque existen escasos reportes sobre el hallazgo de neurotropismo fuera de la variante desmoplásica, éstos han permitido el establecimiento de ideas contradictorias. Baer, et al. analizaron una muestra de 421 melanomas cutáneos en estadio I, en la cual se incluyó 11 melanomas desmoplásico neurotrópicos y 5 melanomas neurotrópicos puros, donde se encontró que la presencia de neurotropismo en ambos grupos disminuyó en 30% la supervivencia a 8 años. (19) Posteriormente, Varey, et al. analizó el impacto del neurotropismo en melanomas desmoplásicos y no desmoplásicos. Evidencio que no existía un efecto pronóstico significativo entre la presencia de neurotropismo y la supervivencia global. Por el contrario, si se correlacionó a mayor riesgo de recurrencia local, menor incidencia de positividad de ganglio centinela y menor riesgo de metástasis. Aunque, al concluir el análisis multivariado, perdió significancia en estos escenarios. (20)

Aún cuando el valor individual de este hallazgo permanece ambiguo, existen centros donde este factor se toma a consideración para la indicación de márgenes amplios (al menos 2 cm) durante la escisión o haciendo uso de radioterapia adyuvante. Esto debido a que su presentación se ha asociado a una mayor profundidad de invasión tumoral, áreas salteadas de afectación y la persistencia de márgenes positivos tras la resección tumoral, extrapolando lo que sucede en los cánceres de piel no melanoma. (14,21,22)

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de la totalidad de pacientes con diagnóstico histopatológico de melanoma cutáneo primario atendidos en el Servicio de Dermatología de Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre el 1 de enero 2012 al 31 de diciembre del 2017. Se identificaron 214 CASOS, se incluyeron todos aquellos pacientes mayores de 16 años que contaran con expediente completo y 19 fueron excluidos debido al diagnóstico de melanoma cutáneo metastásico o recurrente, neoplasias mal diferenciadas sin inmunohistoquímica complementaria o por contar con un expediente clínico incompleto.

Se revisaron las notas provenientes de consulta externa para extraer la información correspondiente al género, edad y topografía afectada por la dermatosis. Se recabaron los resultados del estudio histopatológico de cada uno de los pacientes incluidos para conocer el subtipo histológico de melanoma, grosor de Breslow, índice mitótico y la presencia de ulceración, microsateletosis, datos de regresión, invasión linfovascular y perineural o neurotropismo. Estas variables fueron determinadas por el servicio de Patología de nuestro instituto en congruencia a las definiciones histopatológicas estándares. El subtipo histológico se definió como melanoma in situ tipo lentigo maligno, melanoma de extensión superficial, nodular, acral lentiginoso u otros, según sus características. El grosor de Breslow hace referencia a la profundidad tumoral y es medido desde la parte superior del estrato granular al punto más profundo de invasión. El índice mitótico contabiliza el número de mitosis por mm² en la porción invasora del tumor. La presencia de ulceración se aceptó ante la ausencia de continuidad de la totalidad del grosor de epidermis en cualquier porción del tumor, con presencia de costra o respuesta inflamatoria. La microsateletosis se reportó ante la existencia de metástasis microscópicas discontinuas al tumor primario. Los datos de regresión se definieron como la presencia de fibrosis dérmica, incontinencia de pigmento e infiltrado linfocítico que sustituyeran segmentos o el tumor completo. La invasión linfovascular fue considerada ante la presencia del tumor en el lumen de vasos linfáticos y

vasculares. Se incluyó el reporte neurotropismo ante la detección de células tumorales invadiendo el espacio perineural o intraneural.

Se analizaron los estudios de extensión realizados tales como: biopsia de ganglio centinela o disección ganglionar para valorar la presencia de metástasis ganglionar regional; tomografía axial computarizada o tomografía por emisión de positrones para valorar la presencia de metástasis en órganos distantes. Se dividió la población como expuestos si el neurotropismo o invasión perineural estuvo presente en el resultado de histopatología de melanoma cutáneo primario y como no expuestos en los que carecieron de esta característica.

Para efectos de comparación se establecieron puntos de corte para el grosor de Breslow (0-3mm vs ≥ 4 mm) y el índice mitótico (0-2 mitosis/mm² vs ≥ 3 mitosis/mm²), en el subtipo histológico se comparó el melanoma acral lentiginoso contra el resto. El resto de las variables se compararon ante la ausencia o presencia de éstos.

Se registró el tiempo de seguimiento de los pacientes incluidos desde el momento del diagnóstico hasta la fecha de recurrencia local o último contacto hasta el 31 de diciembre de 2019. Se consideró recurrencia local la recidiva de melanoma cutáneo en el sitio de cirugía previa hasta 5 cm en la periferia de ésta.

El análisis de variables cualitativas se realizó con frecuencias y porcentajes; mientras que las variables cuantitativas se analizaron mediante medidas de tendencia central. Se realizó comparación entre las variables clinicopatológicas y estado de neurotropismo utilizando prueba de chi cuadrada. El tiempo de recurrencia se registró como los meses comprendidos entre fecha de diagnóstico de melanoma cutáneo primario a la fecha de recidiva determinada por exploración física e histopatológica. Se realizó análisis de Kaplan-Meier para la estimación de supervivencia libre de recurrencia y la comparación entre grupos se estimó con prueba de log-rank. Las variables independientes se sometieron a análisis univariado y posteriormente multivariado en caso de haber presentado significancia estadística con el modelo de regresión de Cox, considerando como significativo un valor de $p < 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 25 para el análisis estadístico.

RESULTADOS

Características clínicopatológicas:

Se incluyeron en el estudio un total de 195 pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo primario, donde el 4.6% (n=9) presentó neurotropismo y el 95.4% (n=186) careció de él. En esta muestra el 63.1% (n=123) fueron mujeres y el 36.9% (n=72) fueron hombres. La media de edad al diagnóstico fue de 67.2 ± 12.8 años (rango 30-96 años) y el tiempo medio de seguimiento fue de 52.7 meses (rango 8-92 meses), sin diferencia significativa ante la presencia o ausencia de neurotropismo. (Tabla 1) El subtipo histológico predominante fue el acral lentiginoso con 34.9% (n=68), este se comparó contra el resto de variantes. No se encontró diferencia significativa entre aquellos melanomas que presentaron neurotropismo y los que no ($p > 0.99$). La distribución de las variantes histológicas puede encontrarse en el Gráfico 1.

La topografía más comúnmente afectada fueron las extremidades con 67.2% (n=131), correspondiente a 41.54% (n=81) en las extremidades inferiores y 25.54% (n=50) en las extremidades superiores. El resto de segmentos corporales recibieron las siguientes proporciones: cabeza y cuello correspondieron al 23.1% (n=45) y los del tronco al 9.7% (n=19). (Gráfico 2)

Al momento del diagnóstico, se encontraron melanomas menores a 1 mm de grosor de Breslow en 32% (n=68), de 1-1.9 mm en 23.1% (n=45), 2-3.9 mm en 23.6% (n=46) y mayores o iguales a 4 mm en 20.5% (n=40). (Gráfico 3)

Los melanomas que presentaron neurotropismo predominaron en los grupos de mayor severidad: Breslow ≥ 4 mm (77.8% vs 17.7%, $p < 0.001$), índice mitótico $\geq 3/\text{mm}^2$ (88.9% vs 15.1%, $p < 0.001$), presencia de ulceración (77.8% vs 31.7%, $p = 0.008$), microsateletosis (44.4% vs 7.5%, $p = 0.005$), invasión linfovascular (77.8% vs 11.8%, $p < 0.001$) y metástasis ganglionares (77.8% vs 19.4%, $p < 0.001$). (Tabla 1)

Se encontró metástasis a distancia en el 11.8% (n=23) de los pacientes y hubo recurrencia local en el 8.2% (n=16).

Supervivencia libre de recurrencia.

La supervivencia media libre de enfermedad fue de 72.8 meses para el grupo de melanomas que presentaron neurotropismo y de 86.3 meses para aquellos que carecían de esta característica histopatológica, exponiendo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.026$). (Gráfico 4)

Análisis univariado:

En el análisis de los parametros clinicopatológicos, representaron un riesgo elevado para la presentación de recurrencia local durante el seguimiento la variante acral lentiginosa con un hazard ratio (HR) de 2.89 con un intervalo de confianza (IC) 95% de 1.068-7.801 y un valor de $p=0.037$, el grosor de Breslow $\geq 4\text{mm}$ (HR=10.015, IC 95%: 3.579-28.023, $p<0.001$), el índice mitótico $\geq 3/\text{mm}^2$ (HR= 4.168, IC 95%: 1.549-11.214, $p=0.005$), la presencia de ulceración (HR=5.918, IC 95%: 2.040-17.169, $p=0.001$), microsateletosis (HR=11.287, IC 95%: 3.912-32.563, $p<0.001$), invasión linfovascular (HR=3.053, IC 95%: 1.059-8.805, $p=0.039$) y neurotropismo (HR=4.673, IC 95% 1.045-20.889, $p=0.044$). No se encontró relevancia estadística en la edad mayor o igual a 65 años (HR=0.703, IC 95%: 0.262-1.888, $p=0.484$), el género masculino (HR=1.241, IC 95%: 0.461-3.338, $p=0.669$) y la topografía axial (HR=0.443 IC 95%: 0.126-1.554, $p=0.203$). (Tabla 2, gráfico 5)

La presencia de metástasis ganglionares y metástasis a distancia se asociaron a mayor riesgo de recurrencia local con un HR=13.171 (IC 95% 4.461-38.886, $p<0.001$) y HR=10.535 (IC 95% 3.410-32.545, $p<0.001$), respectivamente.

Análisis multivariado:

Las variables con significancia estadística en el análisis univariado fueron sometidas a análisis multivariado. Sólo la presencia de metástasis ganglionares conservó significancia para el riesgo de recurrencia local con HR=6.276 con un IC 95% 1.416-27.821 y un valor de $p=0.016$. El resto de variables pierden relevancia con $p>0.05$. (Tabla 3, gráfico 6)

DISCUSIÓN

El melanoma es conocido por ser la neoplasia cutánea con mayor letalidad, sin embargo, ésta es dependiente del estadio del tumor al momento del diagnóstico. De tal manera que, un melanoma en estadio temprano presentará una sobrevida del 99% a los 5 años. (5,23) Si bien, múltiples estudios han logrado identificar los factores que tienen un impacto en la supervivencia, no ha sucedido igual para aquellos relacionados con la recurrencia a pesar de que se ha encontrado que un tercio de todos los pacientes con melanoma presentarán recurrencia del tumor independiente del estadio inicial. (24) Este estudio se enfocó en la búsqueda de factores que estuvieran relacionados con la recurrencia local, resaltando la presencia de neurotropismo.

Históricamente, el neurotropismo se ha vinculado a la variante desmoplásica del melanoma, en la cual se ha asociado a un riesgo elevado de recurrencia local y se ha ajustado su tratamiento con radioterapia adyuvante para mejorar el pronóstico. No obstante, se debe tener en consideración que este hallazgo histológico no es exclusivo del melanoma desmoplásico. (22,25) En nuestra muestra, se encontró neurotropismo en el 4.6% de la totalidad de melanomas incluidos, sin asociación a desmoplasia, existe evidencia de que hasta el 8% de los melanomas con histología acral lentiginosa pueden exhibir neurotropismo. (26) Nuestro análisis expone que el 4.4% de este subtipo mostró neurotropismo. Esto toma importancia debido a que esta es la variante más prevalente en nuestra población de estudio, congruente a lo reportado por otros centros mexicanos. (27,28)

El neurotropismo fue encontrado más frecuentemente en los grupos de mal pronóstico clinicopatológico (presentaron Breslow ≥ 4 mm, índice mitótico $\geq 3/\text{mm}^2$, presencia de ulceración, microsatelitosis, invasión linfovascular y metástasis ganglionares). Esto es congruente con lo encontrado por Quinn donde los melanomas desmoplásicos con neurotropismo presentaron un Breslow mayor a 1.5 mm y el grupo de Chen en el que reportaron una mediana del Breslow de 4mm. Igualmente, éste último estudio mostró que los melanomas con neurotropismo presentan en baja proporción metástasis ganglionares (8%), por lo que podemos

inferir que esta cualidad puede estar influenciada más por la característica desmoplásica que por el neurotropismo ya que nuestra muestra arroja un resultado marcadamente superior. (29,30)

Aún cuando logramos demostrar una diferencia significativa en el tiempo de recurrencia en los pacientes que presentaron neurotropismo en relación con los que no lo hicieron, no es posible adjudicar este resultado de manera individual a la invasión perineural. Como vimos anteriormente, el neurotropismo se encontró frecuentemente en compañía de factores determinantes de melanoma invasor, lo que le influye en las estimaciones pronósticas y de riesgo. Datos similares se han presentado anteriormente. En el 2017, Fas presentó al neurotropismo como un factor de riesgo para recurrencia local con HR 2.083 ($p=0.045$) así como el grosor de Breslow $\geq 2\text{mm}$, nivel de Clark elevado, alto índice mitótico, presencia de invasión linfovascular y metástasis ganglionar. El análisis multivariado brindó como resultado la pérdida de significancia por parte del neurotropismo, pero el índice mitótico elevado (HR=1.683, IC 95%: 1.074–2.637, $p=0.023$), la presencia de ulceración (HR=1.872, IC 95%: 1.151–3.046, $p=0.012$], y metástasis ganglionares (HR= 3.281, IC 95%: 2.064–5.216, $p<0.001$) conservaron relevancia. (31)

La mayor cohorte de melanomas con neurotropismo que incluyó variantes no desmoplásicas, se encontró que el neurotropismo no demuestra significancia en la estimación pronóstica de recurrencia local, regional o distante. Interesantemente, este estudio mostró que, entre sus variables estudiadas, el margen escisional mayor de 8 mm fue el único factor que conservó significancia en el análisis multivariado para recurrencia local, de forma favorable. (20)

Desde la descripción del neurotropismo en el MC, se ha destacado su presentación en la histología por el probable establecimiento de “áreas salteadas” de afectación que tienden a subestimar la profundidad de invasión. No obstante, los estudios recientes han mostrado que son los márgenes estrechos al momento de la escisión tumoral quienes constituyen un mayor riesgo de enfermedad residual que conducirá al desarrollo de recurrencia de la neoplasia. En estos casos se ha encontrado utilidad ante la adición de radioterapia al manejo. (20,30,32)

A pesar de que no fue posible incluir el margen quirúrgico utilizado en la escisión de los tumores en nuestra muestra podemos inferir que estos son realizados conforme a las guías ya que el tratamiento definitivo de estos pacientes es llevado a cabo por el equipo quirúrgico del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Como potencial limitante identificada, se presentó una muestra reducida de pacientes que presentaron recurrencia local de melanoma, por lo cual no fue posible la estimación de la mediana de supervivencia libre de recurrencia.

CONCLUSIONES

El neurotropismo es una característica histológica infrecuente en el melanoma cutáneo. No ha sido posible su identificación como predictor independiente de recurrencia local ya que ocurre con mayor frecuencia en compañía de los factores tradicionalmente asociados a enfermedad invasora como el Breslow elevado, la ulceración y la invasión linfovascular.

Este estudio encontró que el único factor pronóstico significativo para recurrencia local en melanoma cutáneo es la presencia de metástasis ganglionares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghì A, Spandidos DA, Mccubrey JA, et al. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *Int J Oncol*. 2018;52(4):1071–80.
2. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer*. 2016;63:201–17.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
4. Jacobo R, Pineda B LG. Melanoma maligno cutáneo. Perfil epidemiológico en México. *Gac Mex Oncol*. 2003;2:17–22.
5. O'Neill CH, Scoggins CR. Melanoma. *J Surg Oncol*. 2019;120(5):873–81.
6. Tas F, Erturk K. Relapse patterns in patients with local and regional cutaneous melanoma. *Clin Transl Oncol*. 2019;21(4):412–9.
7. Michielin O, Van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1884–901.
8. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):208–50.
9. Eggermont AMM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2014;383(9919):816–27.
10. Bartlett EK, Gupta M, Datta J, Gimotty PA, Guerry D, Xu X, et al. Prognosis of Patients with Melanoma and Microsatellitosis Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2014 Mar 21;21(3):1016–23.
11. Wick MR. Cutaneous melanoma: A current overview. *Semin Diagn Pathol*. 2016;33(4):225–41.
12. Hyams DM, Cook RW, Buzaid AC. Identification of risk in cutaneous melanoma patients: Prognostic and predictive markers. *J Surg Oncol*.

- 2019;119(2):175–86.
13. Chen S-H, Zhang B-Y, Zhou B, Zhu C-Z, Sun L-Q, Feng Y-J. Perineural invasion of cancer: a complex crosstalk between cells and molecules in the perineural niche. *Am J Cancer Res*. 2019;9(1):1–21.
 14. Frydenlund N, Leone DA, Mitchell B, Yang S, Deng A, Hoang MP, et al. Neurotrophin receptors and perineural invasion in desmoplastic melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(5):851–8.
 15. Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, Olencki T, Rodgers P. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Mar;78(3):540–59.
 16. Group W, Reviewers I, Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2018/01/10. 2018 Mar;78(3):560–78.
 17. Brown IS. Pathology of Perineural Spread. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2016 Apr;77(2):124–30.
 18. Newlin HE, Morris CG, Amdur RJ, Mendenhall WM. Neurotropic melanoma of the head and neck with clinical perineural invasion. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 2005;28(4):399–402.
 19. Baer SC, Schultz D, Synnestvedt M ED. Desmoplasia and neurotropism. Prognostic variables in patients with stage I melanoma. *Cancer*. 1995;76:2242–7.
 20. Varey AHR, Goumas C, Hong AM, Mann GJ, Fogarty GB, Stretch JR, et al. Neurotropic melanoma: An analysis of the clinicopathological features, management strategies and survival outcomes for 671 patients treated at a tertiary referral center. *Mod Pathol*. 2017;30(11):1538–50.
 21. Croker J, Burmeister B, Foote M. Neurotropic Melanoma: The Management of Localised Disease. *J Skin Cancer*. 2012;2012:1–6.
 22. Payette MJ, Katz M, Grant-Kels JM. Melanoma prognostic factors found in the dermatopathology report. *Clin Dermatol*. 2009;27(1):53–74.
 23. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long G V., Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint

- Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):472–92.
24. Tas F, Erturk K. Recurrence behavior in early-stage cutaneous melanoma: Pattern, timing, survival, and influencing factors. *Melanoma Res.* 2017;27(2):134–9.
 25. Barnhill RL, Bolognia JL. Neurotropic melanoma with prominent melanization. *J Cutan Pathol.* 1995;22(5):450–9.
 26. Scanlon P, Tian J, Zhong J, Silva I, Shapiro R, Berman R, et al. in Primary Melanoma : is there clinical value ? 2015;45(8):1656–63.
 27. Lino-Silva LS, Domínguez-Rodríguez JA, Aguilar-Romero JM, Martínez-Said H, Salcedo-Hernández RA, García-Pérez L, et al. Melanoma in Mexico: Clinicopathologic Features in a Population with Predominance of Acral Lentiginous Subtype. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(13):4189–94.
 28. Káram-Orantes M, Toussaint-Caire S, Domínguez-Cheritc J, Veja-Memije E. Características clínicas e histopatológicas del melanoma maligno en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González.” *Gac Med Mex.* 2008;144(3):219–23.
 29. Quinn MJ, Crotty KA, Thompson JF, Coates AS, O’Brien CJ, McCarthy WH. Desmoplastic and desmoplastic neurotropic melanoma: experience with 280 patients. *Cancer.* 1998 Sep;83(6):1128–35.
 30. Chen JY, Hruby G, Scolyer RA, Murali R, Hong A, FitzGerald P, et al. Desmoplastic neurotropic melanoma: A clinicopathologic analysis of 128 cases. *Cancer.* 2008;113(10):2770–8.
 31. Tas F, Erturk K. Neurotropism as a prognostic factor in cutaneous melanoma patients. *Neoplasma.* 2018;65(02):304–8.
 32. Zhu S, Mendenhall WM. Radiotherapy for Melanoma with Perineural Invasion: University of Florida Experience. *Cancer Invest.* 2018;36(7):389–94.

ANEXOS

Tabla 1. Características basales de pacientes por estado de neurotropismo.

| <i>Variable</i> | | <i>Neurotropismo</i> | | <i>p</i> |
|-------------------------------------|-------------|----------------------|-----------------|------------------|
| | | <i>Ausente</i> | <i>Presente</i> | |
| No. pacientes | 195 (100) | 186 (95.4) | 9 (4.6) | |
| Edad – años (DE) | 67.2±12.8 | 67.2±12.9 | 66.3±11.1 | 0.406 |
| Tiempo de seguimiento – meses (DE) | 52.7±21.7 | 53.5±21.8 | 38.6±24.2 | 0.925 |
| Género – N (%) | | | | |
| Femenino | 123(63.1) | 120 (64.5) | 3 (33.3) | 0.078 |
| Masculino | 72 (36.9) | 66 (35.5) | 6 (66.7) | |
| Subtipo histológico – N (%) | | | | |
| Acral Lentiginoso | 68 (34.9) | 65 (34.9) | 3 (33.3) | 1.0 |
| Otros | 127 (65.1) | 121 (65.1) | 6 (66.7) | |
| Topografía – N (%) | | | | |
| Axial | 64 (32.8) | 61 (32.8) | 3 (33.3) | 1.0 |
| Extremidades | 131 (67.2) | 125 (67.2) | 6 (66.7) | |
| Breslow | | | | |
| 0-3 mm | 155 (79.5) | 153 (82.3) | 2 (22.2) | <0.001 |
| ≥4 mm | 39 (20.5) | 33 (17.7) | 7 (77.8) | |
| Índice mitótico – n/mm ² | | | | |
| 0-2/mm ² | 159 (81.5) | 158 (84.9) | 1 (11.1) | <0.001 |
| ≥3/mm ² | 36 (18.5) | 28 (15.1) | 8 (88.9) | |
| Ulceración | | | | |
| Ausente | 129 (66.2) | 127 (68.3) | 2 (22.2) | 0.008 |
| Presente | 66 (33.8) | 59 (31.7) | 7 (77.8) | |
| Regresión – N (%) | | | | |
| Ausente | 189 (96.9) | 180 (96.8) | 9 (100) | 1.0 |
| Presente | 6 (3.1) | 6 (3.2) | 0 (0) | |
| Microsatelitosis – N (%) | | | | |
| Ausente | 177 (90.8) | 172 (92.5) | 5 (55.6) | 0.005 |
| Presente | 18 (9.2) | 14 (7.5) | 4 (44.4) | |
| Invasión Linfovascular – N (%) | | | | |
| Ausente | 166 (85.1) | 164 (88.2) | 2 (22.2) | <0.001 |
| Presente | 29 (14.9) | 22 (11.8) | 7 (77.8) | |
| Metástasis ganglionares – N (%) | | | | |
| Ausente | 152 (77.9) | 150 (80.6) | 2 (22.2) | <0.001 |
| Presente | 43 (22.1) | 36 (19.4) | 7 (77.8) | |
| Metástasis a distancia – N (%) | | | | |
| Ausente | 172 (88.2) | 166 (89.2) | 6 (66.7) | 0.075 |
| Presente | 23 (11.8) | 20 (10.8) | 3 (33.3) | |
| Recurrencia – N (%) | | | | |
| Ausente | 179 (91.8) | 172 (92.5) | 7 (77.8) | 0.162 |
| Presente | 16 (8.2) | 14 (7.5) | 2 (22.2) | |

DE: Desviación estándar

Tabla 2. Análisis univariado. Recurrencia local en melanoma cutáneo.

| <i>Variable</i> | <i>HR (IC 95%)</i> | <i>p</i> |
|-------------------------|-----------------------|------------------|
| Edad | | |
| <65 años | Ref. | |
| ≥65 años | 0.703 (0.262-1.888) | 0.484 |
| Género | | |
| Femenino | Ref. | |
| Masculino | 1.241 (0.461-3.338) | 0.669 |
| Subtipo histológico | | |
| Otros | Ref. | |
| MAL | 2.887 (1.068-7.801) | 0.037 |
| Topografía | | |
| Extremidades | Ref. | |
| Axial | 0.443 (0.126-1.554) | 0.203 |
| Breslow | | |
| 0-3 mm | Ref. | |
| ≥4 mm | 10.015 (3.579-28.023) | <0.001 |
| Índice mitótico | | |
| 0-2/mm ² | Ref. | |
| ≥3/mm ² | 4.168 (1.549-11.214) | 0.005 |
| Ulceración | | |
| Ausente | Ref. | |
| Presente | 5.918 (2.040-17.169) | 0.001 |
| Regresión | | |
| Ausente | Ref. | |
| Presente | 1.956 (0.258-14.836) | 0.516 |
| Microsatelitosis | | |
| Ausente | Ref. | |
| Presente | 11.287 (3.912-32.563) | <0.001 |
| Invasión Linfovascular | | |
| Ausente | Ref. | |
| Presente | 3.053 (1.059-8.805) | 0.039 |
| Neurotropismo | | |
| Ausente | Ref. | |
| Presente | 4.673 (1.045-20.889) | 0.044 |
| Metástasis ganglionares | | |
| Ausente | Ref. | |
| Presente | 13.171 (4.461-38.886) | <0.001 |
| Metástasis a distancia | | |
| Ausente | Ref. | |
| Presente | 10.535 (3.410-32.545) | <0.001 |

MAL: Melanoma acral lentiginoso

Tabla 3. Análisis multivariado. Recurrencia local en melanoma cutáneo.

| <i>Variable</i> | <i>HR (IC 95%)</i> | <i>p</i> |
|-------------------------|----------------------|--------------|
| Subtipo histológico | | |
| Otros | Ref. | |
| MAL | 1.987 (0.663-5.951) | 0.220 |
| Breslow | | |
| 0-3 mm | Ref. | |
| ≥4 mm | 2.930 (0.620-13.849) | 0.175 |
| Índice mitótico | | |
| 0-2/mm ² | Ref. | |
| ≥3/mm ² | 1.005 (0.272-3.713) | 0.994 |
| Ulceración | | |
| Ausente | Ref. | |
| Presente | 1.410 (0.347-5.738) | 0.631 |
| Microsatelitosis | | |
| Ausente | Ref. | |
| Presente | 2.700 (0.676-10.790) | 0.160 |
| Invasión Linfovascular | | |
| Ausente | Ref. | |
| Presente | 0.843 (0.249-2.854) | 0.783 |
| Neurotropismo | | |
| Ausente | Ref. | |
| Presente | 0.757 (0.133-4.302) | 0.754 |
| Metástasis ganglionares | | |
| Ausente | Ref. | |
| Presente | 6.276 (1.416-27.821) | 0.016 |
| Metástasis a distancia | | |
| Ausente | Ref. | |
| Presente | 1.002 (0.254-3.944) | 0.998 |

MAL: Melanoma acral lentiginoso

Gráficos.

Gráfico 1. Distribución de pacientes por subtipo histológico de melanoma

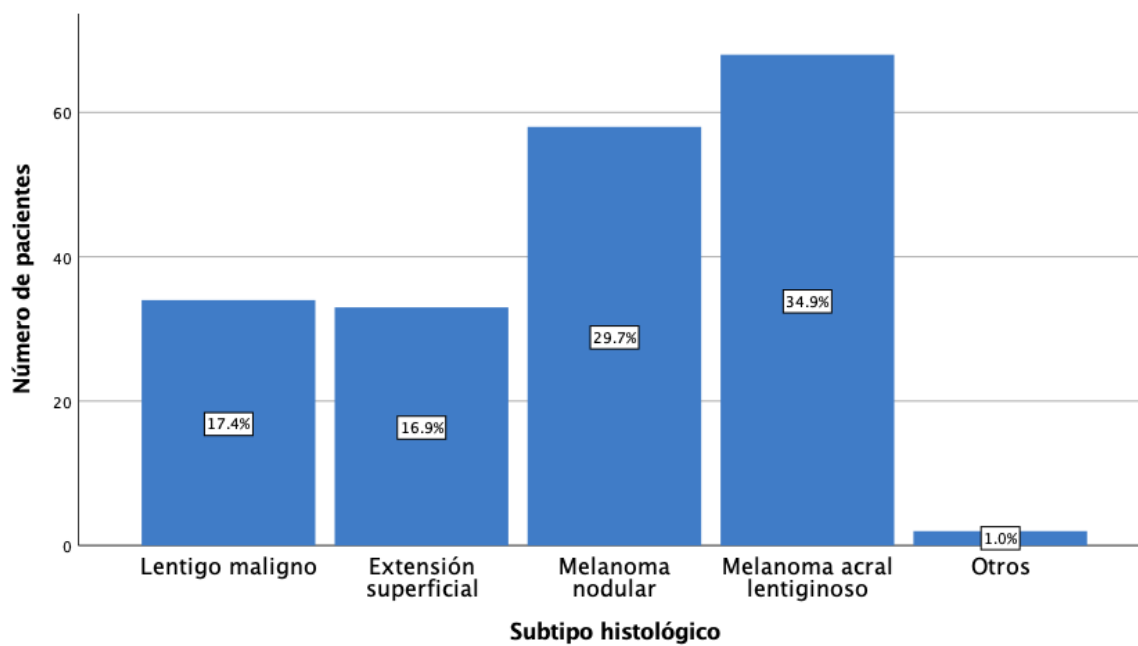


Gráfico 2. Distribución de pacientes por topografía afectada

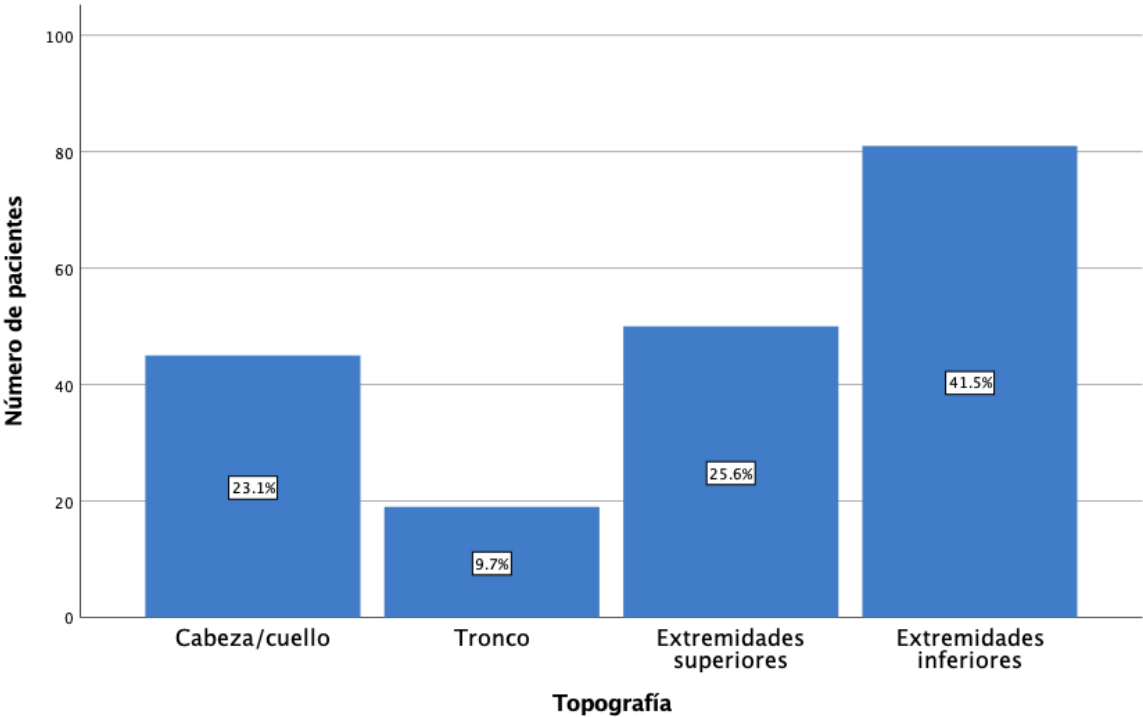


Gráfico 3. Distribución de pacientes por grosor de Breslow

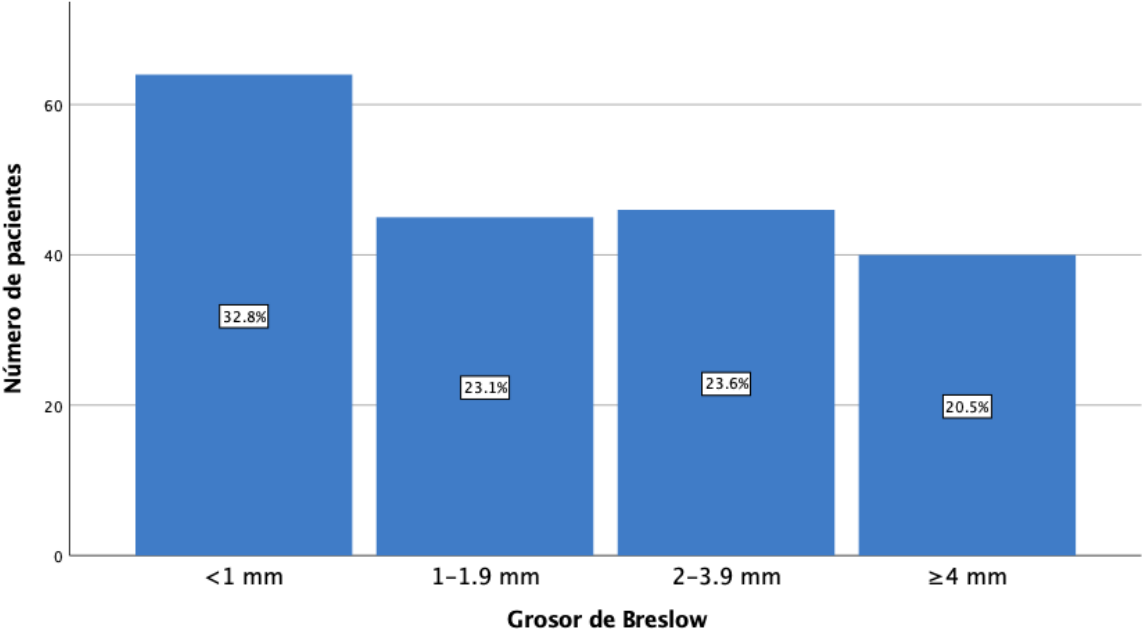
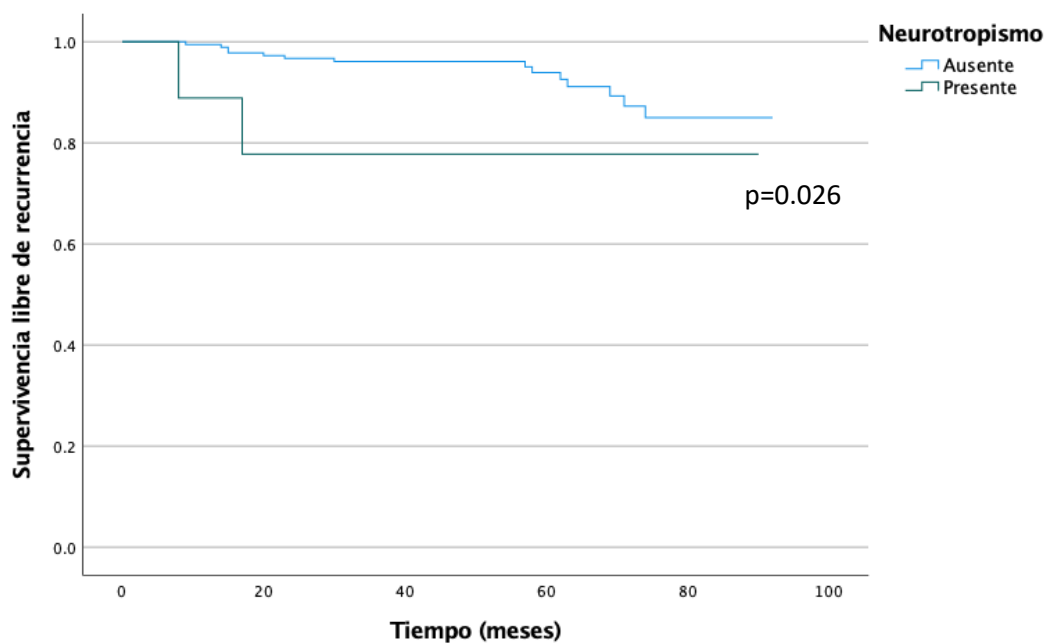


Gráfico 4. Estimación de supervivencia libre de recurrencia



| | <i>Media (meses)</i> | <i>IC 95%</i> | <i>p</i> |
|------------------------|----------------------|---------------|--------------|
| Neurotropismo Ausente | 86.30 | 83.48-89.13 | 0.026 |
| Neurotropismo Presente | 72.78 | 51.68-93.87 | |

Gráfico 5. Análisis univariado para recurrencia local.

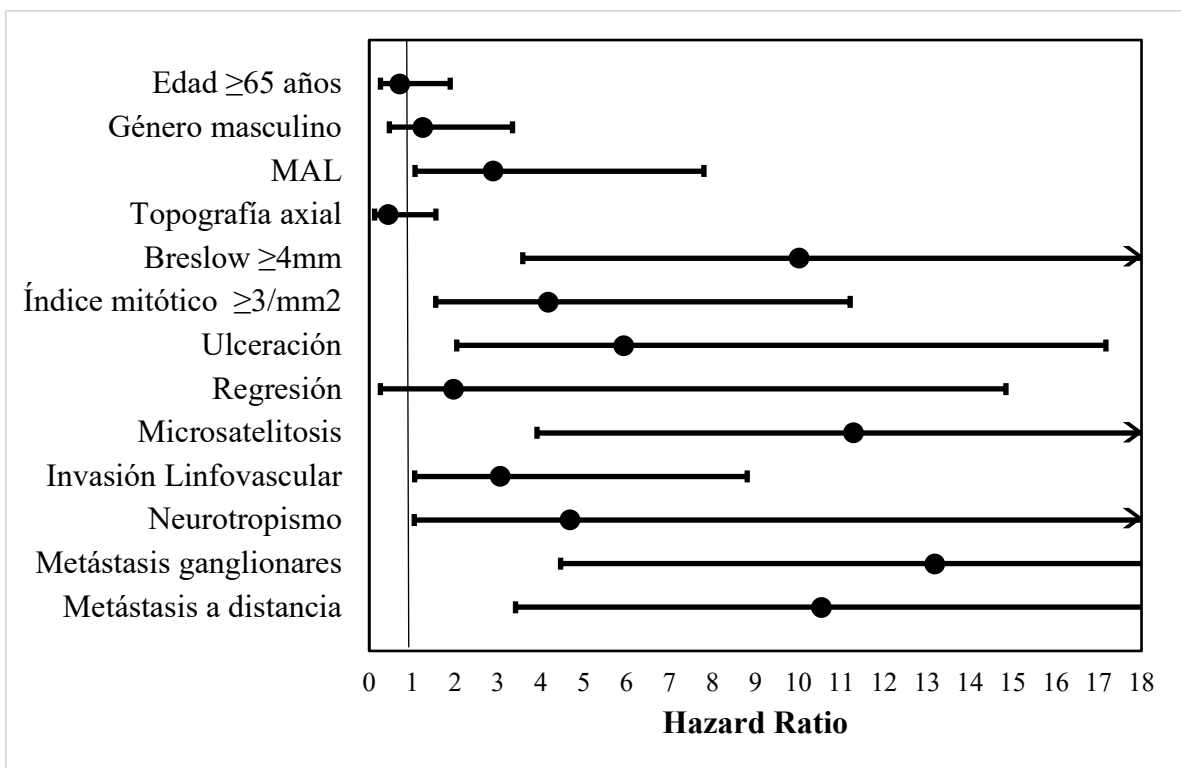


Gráfico 6. Análisis multivariado para recurrencia local.

