

11238

2



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO NACIONAL

# MELANOMA MALIGNO DEL ANO

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO  
EN LA ESPECIALIDAD DE  
P R O C T O L O G I A  
P R E S E N T A

DR. FERNANDO ANTONIO CORTES MARTINEZ

MEXICO, D. F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2002



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.

DR. FEDERICO VERDIN LOPEZ ARCE

Profesor Adjunto del Curso de Postgrado  
en Proctología.  
Hospital General, Centro Médico Nacional,  
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Director de Tesis.

A DORA MARIA: Por su amor y apoyo.

A CESAR FERNANDO: Por ser motivo de superación  
constante.

A MIS PADRES Y HERMANOS: Por su confianza y estímulo  
constante..

AL DR. LIBRADO GALLEGOS GONZALEZ, por sus enseñanzas.

EN ESPECIAL: A la memoria de mi tío Hilario<sup>+</sup>.

# I N D I C E

	Pag.
I.- INTRODUCCION	1
II.- GENERALIDADES	2
III.- MATERIAL Y METODOS	41
IV.- BIBLIOGRAFIA	61

## I. INTRODUCCION

El melanoma maligno del ano es una entidad patológica extremadamente rara y con un alto grado de malignidad; en nuestro país no existen reportes de este tumor, en parte debido a su poca frecuencia y en parte a la falta de comunicaciones oficiales por los médicos que han tenido oportunidad de diagnosticar y tratar estas neoplasias.

Como en cualquier tipo de cáncer el diagnóstico y el tratamiento oportuno, redundará en una sobrevida más prolongada y con una mejor calidad de la misma. El hecho de que solo casos muy esporádicos han logrado la curación, nos obliga a llamar la atención sobre la importancia de un cuidadoso examen proctológico y el estudio histológico de los especímenes quirúrgicos, cuando menos, los que en un momento dado resulten sospechosos.

## II. GENERALIDADES

### ANTECEDENTES HISTORICOS.

Los primeros casos de melanoma maligno del ano fueron reportados en el siglo pasado, y aunque probablemente el primer caso fue conocido en 1812 (1), es Moore a quien se le atribuye el haber descrito por primera vez este tumor - en el año de 1857 (2). Raven en 1948 hace mención en cuanto a la existencia de dos formas macroscópicas del tumor: sesil y pediculado. Braastad en 1949 fue el primero en demostrar que la mayoría de los melanomas de la región están situados cerca de la línea pectinada, hecho que fue apoyado más tarde por las investigaciones de Morson y Volkstadt en 1963 por un lado, y por otro en 1969 por Dasgupta, Brasfield y Paglia.

En la tabla 1 se enumeran en orden cronológico los principales reportes acerca del melanoma maligno del ano.

AÑO	AUTOR	REPORTE
1857	Moore	1 caso.
1858	Maier	2 casos.
1861	Virchow	2 casos.
1883	Paneth	1 caso.
1885-1901	Ball, Tuffler Schmidt y Heller	25 casos recopilados en los previos 50 años.
1938-1959	Morson y V.	15 casos.
1966	Pack y Oropeza	20 casos.
1929-1981	Wanebo- Quan	51 casos.

## EPIDEMIOLOGIA.

Frecuencia.- El concenso general al respecto, es que se trata de un tumor extremadamente raro. Algunos centros hospitalarios de importancia como el St. Mark's H. se han ocupado de reportar su experiencia y mencionan que dicho tumor tiene una frecuencia de 0.25 % comparado con los adenocarcinomas de recto y del 5 % con respecto a el epidermoide de la región.

En la Unión Americana el melanoma maligno constituye del 1 a 2 % y de éstos el 1.6 % corresponde al melanoma anorrectal (6, 9). De todas las neoplasias malignas anorrectales constituye solo el 0.25 %. Ocurre un caso de melanoma maligno del ano por cada ocho de células escamosas y uno por cada 250 adenocarcinomas del recto.

De los países de habla hispana que más interés ha mostrado por reportar esta patología, encontramos a la Republica de Argentina; ahí Yodice, Marano y Del Valle se ocuparon del tema en 1934 y posteriormente en 1975 Martínez y Mármol; la frecuencia en dicho país oscila entre el 1.5 % y 3 % de las neoplasias anorrectales (14).

En nuestro país aunque sabemos que esta patología es bien conocida en los principales centros hospitalarios, desconocemos aún datos precisos al respecto.

Raza.- Lo único definitivo al respecto, es que, esta neoplasia es poco común en los no caucásicos; inclusive, solo existen 4 casos reportados en la raza negra (5).

Edad.- Pack y Oropeza en 1967 (6) encontraron un promedio de edad de 53.5 en 20 pacientes; 3 de ellos fueron madres de 40 años, el más joven 34 años, el de más edad 73.

En ese estudio la edad de presentación fue muy similar a la del carcinoma epidermoide de la misma región también se menciona, que tampoco hubo diferencia significativa entre la edad de presentación del melanoma anorrectal y la edad referida para otros sitios anatómicos. Otros autores han reportado resultados similares al respecto, así, Morson y Volkstadt en 1963 (11) encontraron un promedio de edad de 59 años en 15 casos. Waryam Singh en 1976 (2) encontró en sus casos el paciente más joven de 40 años y el mayor de 70. Todos los reportes en la literatura mundial

destacan como etapa de presentación la 6a. década de la vida.

Sexo.- A este respecto no existe diferencia significativa.

#### CONSIDERACIONES ANATOMICAS E HISTOLOGICAS DE INTERES.

Como se analizará en otro capítulo, ha existido discrepancia en cuanto a la ubicación y origen del melanoma maligno del ano, y esto, quizá sea debido a las peculiaridades anatómicas e histológicas que son típicas de la región anorrectal; por tanto, es conveniente recordar algunas características al respecto.

El conducto anorrectal es la parte terminal del tubo digestivo, midiendo en promedio 3 cm. el límite superior se considera el sitio en el cual es rodeado por el haz puborrectal del músculo elevador del ano y el límite inferior por el orificio anal. A 2 cm. aproximadamente del orificio anal se encuentra la línea pectinea o línea dentada y marca la unión del intestino postalantoico con el proctodeo; por encima de esta línea encontramos unos plie-

gues longitudinales que se denominan columnas de Morgagni. El conducto tiene 3 tipos diferentes de revestimiento: por arriba de la línea pectinada, a una distancia variable - existe un recubrimiento mucoso, básicamente células cuboides; a nivel de la línea anorrectal existe un epitelio de transición y finalmente el recubrimiento cutáneo del conducto que está constituido por piel modificada desprovista de pelos, glándulas sebáceas y sudoríferas e íntimamente adherida a los planos subyacentes. Esta porción del conducto aparece delgado, pálido, liso y estirado y ha sido denominada pecten (4), ésta se continúa con una capa de piel más gruesa e inmediatamente por fuera del orificio anal adquiere las características de la piel normal (15).

Walls en 1958 (4) publica a raíz de sus observaciones microscópicas, que la distribución de melanina a nivel del conducto anorrectal es irregular; y, aunque existe en toda la extensión del conducto, la cantidad va disminuyendo de abajo hacia arriba y no está presente ya inmediatamente por abajo de las válvulas anorrectales. En su mismo estudio concluyó que no existe este pigmento en el recto o en el colon.

## CLASIFICACION DE MELANOMAS MALIGNOS EXTRAOCULARES HUMANOS.

La Comisión Mixta Norteamericana sobre etapas del cáncer e información de resultados finales y la U.I.C.C., aceptaron 11 formas de melanomas malignos extraoculares humanos; de los cuales el melanoma maligno del conducto anorrectal se ubica en la categoría 7 (ver cuadro 1) (7). Junto con los de la categoría 6 fueron denominados por Richard J. Reed como melanomas acrolentiginosos. El melanoma más común de estas localizaciones mucocutáneas o especiales del tegumento, sería una forma biológica específica de la enfermedad que se caracteriza por una fase de crecimiento radial distintiva, seguida por una fase de crecimiento vertical. No obstante que estos melanomas distintos constituyen la gran mayoría de los tumores de las categorías 6 y 7, también pueden aparecer melanomas malignos del tipo diseminativo superficial y nodular ( categorías 1 y 4).

Por otro lado, el melanoma maligno del ano no se rige en base a los niveles de invasión habituales, si no que, se les asigna la etapa clínica correspondiente en base a los siguientes criterios:

Etapa I. Lesión primaria sola o con lesiones satélites a menos de 5 cm., en ausencia de toda otra enfermedad demostrable.

Etapa II. Compromiso melanomatoso maligno de toda una vertiente linfática, con o sin metástasis en tránsito.

Etapa III. Compromiso melanomatoso maligno de 2 o más grupos de ganglios linfáticos, enfermedad cutánea diseminada o metástasis viscerales.

CUADRO 1

TIPO DE MELANOMA M.	NIVEL DE INVASION	ETAPAS CLINICAS
1. Diseminativo superficial. 2. Léntigo maligno. 3. M. M. con fase de crecimiento radial no clasificada. 4. M. M. tipo nodular. 5. M. M. originado en un nevo H. gigante. 6. Melanoma volar-Subungeal. 7. M. M. de las membranas mucosas oral, vaginal y anal.	II, III, IV y V.	
8. M. M. sin lesión primaria demostrable. 9. M. M. originado en un nevo azul. 10. M. M. originado en sitio visceral.	No aplicables.	Asignar etapa clínica que corresponde (I, II y III).
11. Otros M. M. como el de la niñez y los de origen en nevo dérmico.	Se pueden emplear niveles de invasión distintos que en el grupo 5.	

## CUADRO CLINICO.

Al igual que la gran mayoría de los tumores de localización anorrectal, los síntomas y signos, desafortunadamente aparecen en grado de llamar la atención, cuando el volumen tumoral ha alcanzado proporciones más o menos importantes. Existen diversos factores que van a determinar el tipo y la intensidad de la sintomatología; dentro de ellos podríamos mencionar: el tiempo de evolución por un lado, por otro factores locales como la ulceración o patología concomitante y desde luego la etapa clínica en que se encuentre dicho tumor cuando sea estudiado. Así, tenemos, que de los pacientes tratados por Pack y Oropeza, hubo 13 en etapa clínica I de éstos fue necesario dividir en 2 grupos: los que no tenían tratamiento previo que eran 5 y 8 pacientes en un segundo grupo que si habían sido previamente tratados; en el primer grupo hubo 3 con solo sangrado, 1 con sangrado y sensación de cuerpo extraño y en otro sangrado y prurito anal. En el segundo grupo también 3 tenían como primer síntoma el sangrado; 2 sangrado y constipación y en 3 casos el diagnóstico un hallazgo en exploración de rutina.

En etapa II, se encontraron 5 pacientes, dos de ellos sin tratamiento previo y en ambos se mencionó la presencia de masas palpables en la ingle como primer dato. 3 pacientes con tratamiento previo, refirieron dolor como primer síntoma uno de ellos, y 2 sensación de masa anorrectal, - ambos tenían molestias rectales asociadas, tales como, hemorragia o cambios en el hábito intestinal. En los 2 casos en etapa III el primer síntoma fue presencia de masa - en las ingles (6).

Existen otros síntomas menos frecuentes tales como: secreción mucosa o purulenta, dolor abdominal, pérdida de peso y tenesmo; obviamente en etapas avanzadas, el paciente presenta síntomas y signos representativos del órgano comprometido; y de éstos los más frecuentemente comprometidos son el hígado y pulmón, aunque existen casos en la literatura en que el melanoma anorrectal metastiza al tracto gastrointestinal, como en el caso de S. Gupta (8); en el cual primer contacto con el paciente fue un cuadro abdominal - agudo por doble intususcepción intestinal (yeyuno-yeyunal e ileo-ileal), a su vez ocasionado por la presencia de pólipos metastásicos de melanoma en dichos segmentos del tracto intestinal.

En el cuadro 2 aparecen los síntomas que fueron referidos en primer término, en el estudio de Pack y Oropeza - (6).

CUADRO 2

PRIMER SINTOMA	No. DE PACIENTES	%
HEMORRAGIA	9	45
MASA PALPABLE	4	20
DOLOR	3	15
PRURITO	1	5
SIN ESPECIFICAR	3	15
T O T A L	20	100

En la tabla 2 se muestran los síntomas que encontraron Antero Husa y Krister Hockerteadt en su reporte de 14 casos (3).

TABLA 2

SINTOMAS	No. DE CASOS
SANGRADO ANAL	9
DOLOR TRANSDEFECACION	5
CONSTIPACION	5
DIARREA O AUMENTO EN EL NUMERO DE EVACUACIONES	3
PROTRUSION DE MASA ANAL	4
DOLOR ABDOMINAL	2
NO CONOCIDOS	1

Aunque el primer síntoma ha sido diferente, se está de acuerdo, en que el síntoma principal es el sangrado.

En cuanto a la evolución de los síntomas en lo referente a tiempo, encontramos que se trata de una neoplasia que se manifiesta en poco tiempo; en el estudio de Antero y Husa el promedio de duración de los síntomas fue de 7 meses (3). En cambio Paterno (9) encontró como promedio 4 meses, variando desde 3 semanas a 8 meses.

Localización del tumor.- Este aspecto de la neoplasia ha despertado controversia, ya que, en algunos casos se le ha denominado inclusive melanoma rectal; como ya se mencionó en las consideraciones histológicas, la distribución de melanina se encuentra básicamente en la parte baja del conducto y los casos que se han diagnosticado como de origen rectal corresponderán en todo caso a lesiones satélites o invasión submucosa del primario.

Lo anterior queda demostrado por los diferentes reportes en la literatura mundial. De los 14 casos reportados por Antero Husa (3), 11 se encontraron sobre o próximos a la línea anorrectal y 3 en la margen del ano. De los 20 -

pacientes estudiados por Pack y Oropeza (6), 14 (70 %) se originaron en el conducto anal y los 6 restantes (30 %) se originaron en la piel perianal. De 15 casos reportados por Morson y Volkstadt del St. Mark's Hospital todos se originaron en la piel del conducto o justo sobre la línea de válvulas anales. No obstante en un reporte reciente de Wanebo (1981) se mencionan 3 casos localizados en recto de un total de 36, el resto con franco predominio en la línea dentada y piel del conducto. Es conveniente aclarar que los 3 casos correspondientes a recto se encontraron en la parte más distal de dicho segmento.

En cuanto a su ubicación en el diámetro del conducto, no se ha encontrado franco predominio por algún sector.

En lo que respecta al diámetro del tumor, éste depende rá del momento en que sea detectado y el tiempo que la neoplasia lleve desarrollandose; por tanto es de esperar gran variación y, existen reportes con tumores de 1 cm. hasta 10 cm. (3).

## ANATOMIA PATOLOGICA.

Con base en los hallazgos de Walls (4), en lo referente a la distribución y cantidad de melanina en el conducto anorrectal y los posteriores reportes de Morson y Volkstadt tendientes a demostrar el origen del melanoma maligno anal, se concluye que estos tumores se derivan de la porción cutánea del conducto o bien justo sobre la línea de válvulas anales (11). Se acepta también por buen número de autores la posibilidad de origen neuroectodérmico en las células melanoblásticas de la cresta neural en fase embrionaria (14).

Aspectos macroscópicos.- Generalmente son tumores únicos, sin embargo en 14 % aproximadamente de los casos pueden ser múltiples.

Macroscopicamente el aspecto es variable; en 14 casos reportados por Antero Husa (3); hubo las siguientes imágenes macroscópicas: polipoide en 6 casos, pedunculado en 4, sesil en 2 y con infiltración difusa 2; en estos casos no se reportaron ulceraciones, sin embargo, esta característica ha sido encontrada con cierta frecuencia por Martínez -

Marquez (14) y Sinclair y colaboradores (12) atribuyéndose por un lado al trauma por el paso de las heces durante la defecación y por otro, a resecciones quirúrgicas insuficientes ó bién, ocasionadas por la toma de especímenes para biopsia.

Dado que la cantidad de pigmento que contienen estos tumores es variable, la coloración del tumor también tendrá esa característica; es posible entonces, encontrar masas tumorales con una pigmentación intensa, que sugieren el diagnóstico con la simple inspección, hasta lesiones sin tinción (amelanocíticas) que en primera instancia son confundidos por otro tipo de patología, ya sea benigna o maligna pero de otra estirpe histológica en esta segunda circunstancia.

Aspectos histológicos.- Recientemente se ha preconizado que el melanoma maligno del ano junto con los de la mucosa oral y vaginal, integran un grupo de melanomas con comportamiento diferente y denominados por Richard J. Reed melanomas acrolentiginosos; sin embargo, histológicamente recuerdan al melanoma tipo léntigo maligno. Existe importante pleomorfismo celular en un buen número de casos; las

células son principalmente poliédricas y en algunas ocasiones tienen aspecto fusiforme. Una pequeña proporción de casos presentan los 2 tipos de células. En ocasiones las células se encuentran con un patrón alveolar y/o agregados que semejan el tumor carcinoide; hay una demarcación neta y típica del borde celular. El citoplasma, si bien es abundante, no tiene alguna característica constante. El aspecto del núcleo varía: aparecen vacuolas intranucleares a menudo y también muchas células con varios núcleos. La mitosis varía notablemente en número (13) (11). El carácter anaplásico de las células confunde muchas veces al patólogo; por ejemplo, en la serie de Morson y Volkstadt (11) un tercio de los casos fue confundido con carcinoma de células escamosas; sin embargo, una de las características que finalmente van a ser definitivas en el diagnóstico histológico es la respuesta celular del huésped, y que, no se encuentra en caso de tratarse de otros tumores; esta respuesta se caracteriza principalmente por la presencia de linfocitos, histiocitos y macrófagos (7, 9).

La cantidad de pigmento es variable, Mason y Helwing, encontraron pigmentación importante en 7 pacientes, rápidamente demostrable en laboratorio en 4 casos, demostrable -

con técnicas especiales en 4 casos y ausente en 2.

Las lesiones metastásicas de melanoma, frecuentemente son similares a la lesión primaria.

Vías de diseminación.- De las características importantes de este tumor, y que, además los diferencia de los melanomas de otra localización, es el hecho de que metastizan con mucha facilidad y de diferente forma; de tal suerte que la gran mayoría de casos reportados corresponden a la etapa III. A continuación se mencionan las diferentes formas de diseminación:

a).- Preferentemente se extiende hacia el recto por el plano submucoso, produciendo lesiones satélites a este nivel, las cuales a su vez pueden protruir a través de la mucosa rectal.

b).- Puede diseminarse en los tejidos perianorrectales, pero en cierta forma es contenido por la fascia fibrosa que rodea el recto y rara vez invade vejiga, próstata, vagina o sacro.

c).- Las metástasis venosas, se producen hacia el sistema portal por las hemorroides superiores y hacia la vena cava por las hemorroides medias e inferiores.

d).- Los sistemas linfáticos involucrados, son, hacia adelante los correspondientes a los vasos hemorroidales superiores, lateralmente, los ganglios iliácos y obturadores; por vía perianal a los inguinales medios y superficiales.

e).- Las diseminaciones tempranas, aparentemente han sido provocadas por biopsia, excisión local incompleta, trauma por el acto de defecar, y también en cierta forma facilitadas por infecciones ocasionadas por el trauma y contaminación de la materia fecal (9).

Diagnóstico.- El diagnóstico básicamente se obtiene mediante un cuidadoso examen proctológico y se confirmará con estudio histológico del tumor; desde luego es importante el estudio integral del paciente desde el punto de vista clínico y paraclínico, a fin de determinar si es posible la etapa clínica correspondiente y la patología concomitante.

Diagnóstico diferencial.- El melanoma maligno del ano, puede ser confundido con otra patología en un buen número de casos, y ésto, es debido por una parte al diverso grado de pigmentación que confiere coloración inconstante, y por otro, a la poca frecuencia con que esta patología se presenta, que a su vez ocasiona, el que pocos médicos estén familiarizados con la lesión. Así, tenemos que las lesiones muy pigmentadas suelen ser confundidas (y tratadas incluso como tales) con trombosis hemorroidal. Lesiones extensas y ulceradas, pueden ser confundidas en primera instancia con carcinoma epidermoide. Cuando el médico que efectúa el examen, tiene poca experiencia en patología anorrectal, puede ser incluso diagnosticado como patología benigna, por ejemplo: papilas anales hipertrofiadas, hemorroides, fístulas y fisuras; esto sobre todo cuando el tumor es amelanocítico (6). De tal suerte, todas las lesiones sospechosas deberán ser biopsiadas y los especímenes quirúrgicos de cualquier cirugía es recomendable sean enviados a estudio histológico.

#### TRATAMIENTO.

En el tratamiento del melanoma maligno del ano, se han

intentado prácticamente todas las modalidades de manejo oncológico; desafortunadamente los resultados no son satisfactorios en la gran mayoría de los casos, aún con métodos combinados. Sabemos que el tratamiento de elección es una resección quirúrgica radical en etapa temprana, sin embargo, dado que ésto no siempre es posible, debemos analizar las otras modalidades de tratamiento y los resultados que hasta la fecha se han obtenido, desde luego es conveniente aclarar que las formas de manejo no quirúrgico han sido principalmente utilizadas en melanomas de otras localizaciones y de ahí se ha derivado su uso para el melanoma de la región anorrectal, siendo ésto más específico en el caso de la quimioterapia y la radioterapia; otras formas como la inmunoterapia, están aún en etapa de experimentación y no encontramos reportes de que su uso haya sido traspolado al tumor que nos ocupa; sin embargo, se harán consideraciones al respecto, por ser una forma de manejo actual en melanomas de otras localizaciones y que ofrecen una perspectiva de tratamiento en el melanoma maligno del ano.

Existen 3 tipos de tratamiento como en la mayoría de tumores cancerosos que afectan al organismo:

- A) No quirúrgico
  - Quimioterapia
  - Inmunoterapia
  - Radioterapia
  
- B) Quirúrgico
  - Curativo
  - Paliativo
  
- C) Combinado
  - Quimioterapia más inmunoterapia
  - Cirugía más quimioterapia

Dentro del primer grupo podemos mencionar una serie de fármacos, que en melanomas de otros grupos han resultado - hasta cierto punto alentadores. En el cuadro 3 se agrupan las drogas que más comunmente han sido utilizados en los - melanomas en general y su índice de respuesta (7).

CUADRO 3

D R O G A	RESPONDIERON/EVALUA BLES	INDICE	%
Agentes alquilantes			
Metoclopramida	2/ 40		5
Ciclofosfamida	13/ 59		22
Melfalán	10/110		9
Varios	15/214		7
Totales	40/423		9 1/2
Antimetabolitos			
5 Fluouracilo	1/ 28		4
Metotrexato	2/ 19		10
6-mercaptopurina	4/ 59		7
Arabinosil citosina	3/ 27		11
Totales	10/133		7 1/2
Vinblastina			20
Vincristina			20
Dactinomicina			17 1/2
Procarbarcina			28
Hidroxiurea			12

Como se aprecia en cuadro previo, son variados los tipos de droga que se ha empleado en el manejo de este tumor, principalmente para tratar de prolongar la sobrevivida en pacientes con enfermedad diseminada, metástasis residuales ó micrometástasis. Los resultados como también se aprecia - en el cuadro 3, no han sido satisfactorios y los índices - de respuesta en general son bajos, no obstante han que destacar que las más "efectivas" fueron: La ciclofosfamida, - la vinblastina, la vincristina y la procarbarcina. Tam--bién, es conveniente mencionar que algunos de estos fárma-cos resultaron especialmente desalentadores como es el ca-so del Melfalán, ya que, se sintetizó como análogo de la - fenilalanina, precursor de la melanina, y se esperaba que se sería específico contra el melanoma.

Por otro lado hay que mencionar algunos factores que - quizá evitan confiabilidad en el uso de las drogas:

1).- Diferencias en los planes de administración, do-sis e interpretación de resultados por los distintos inves-tigadores.

2).- Algunas de estas drogas han sido ensayadas en -

animales y hay que recordar que los tumores en animales son mucho más pequeños que en el humano, teniendo por consiguiente una fracción de crecimiento mayor, su irrigación sanguínea es mejor y por ambos factores responden mejor a las drogas.

Hay que recordar que dentro de los efectos de los quimioterápicos, está el de suprimir la hipersensibilidad tardía; sin embargo, se ha comprobado que el efecto es transitorio para algunas drogas y después ocurre una rápida recuperación hasta niveles normales, e inclusive mayores de lo normal; por tanto, sería posible su uso combinado con la inmunoterapia en forma alternada, a fin de obtener por lo menos efecto de suma de 2 tipos de tratamiento frente a las células melanomatosas.

En el cuadro 4 se presentan las drogas en investiga---ción.

CUADRO 4

D R O G A	RESPONDIERON/EVALUABLES	INDICE %
DTIC (CAROXAMIDA)	198/806	25
BCNU (NITROSUREA)	22/122	18
METIL CCNU	15/ 87	17
MITOMICINA C	11/ 68	16
CCNU (NITROSUREA)	17/135	13
MOSTAZA TIC	7/ 87	8
PREGNENOTRIONA	13/155	8

Quimioterapia combinada.- Básicamente las mismas combinaciones que se han utilizado en el melanoma maligno de otras localizaciones, son las que se han empleado para el de localización anal. Se han combinado 2, 3 y hasta 5 fármacos sin encontrar aún el esquema adecuado. Las combinaciones que más interés han despertado son:

Nitrosurea (BCNU) más Carboxamida (DTIC)

DTIC más BCNU más Hidroxiurea

Ciclofosfamida (CTX) más Vincristina (VCR) más Metrotrexato más 5 FU.

CTX más VCR más MTX más 5 FU. más Prednisolona

Quimioterapia de las micrometástasis.- El concepto de que las metástasis pequeñas poseen mejor irrigación sanguínea y mayor fracción de crecimiento que las metástasis similares, pero de mayor tamaño, hacen pensar que estas lesiones menores son más sensibles a las drogas antitumorales.

#### INMUNOLOGIA E INMUNOTERAPIA.

El melanoma maligno es una importante enfermedad en la

investigación de la inmunología e inmunoterapia tumoral en el ser humano. La evolución natural de muchos casos, sugiere que en un momento dado el huésped controla el crecimiento tumoral; incluso, ya que antes del siglo actual se describieron casos de desaparición espontánea del tumor - primario, quedando células malignas en ganglios regionales; hoy se acepta que los melanomas malignos primarios pueden entrar en remisión espontánea.

No existen reportes oficiales de inmunoterapia en melanoma primario del ano, y ésto, lo podemos atribuir a diferentes factores:

- 1).- La rareza del padecimiento.
- 2).- La inmunoterapia, actualmente en investigación - aún, no se encuentra al alcance de muchos hospitales.
- 3).- La mayor proporción de pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas del padecimiento.
- 4).- El tratarse de un tumor, que en su mayoría se - comporta como un tumor más agresivo que el resto de los me



lanomas, obliga a tomar una conducta agresiva, aún en los casos iniciales.

A continuación se mencionan los diferentes métodos de este tipo de terapéutica y perspectivas de los mismos.

Inmunoterapia local.- En sus precursores trabajos Morson demostró, que al administrar vacuna B.C.G., directamente en los melanomas en crecimiento; intradérmico o subcutáneo, aparece una buena correlación entre la competencia inmunológica del paciente al principio de la inmunoterapia y su respuesta al tratamiento. Así, pacientes que se positivizaban a la tuberculina tras la terapia con B.C.G., experimentaban una regresión de los nódulos inoculados con B.C.G. En el reporte original 5 de 8 pacientes presentaron regresión en nódulos no inoculados, excepto los viscerales.

La aplicación de B.C.G., en forma local, no es sin embargo un procedimiento inocuo; Park's y cols., resumen las complicaciones con B.C.G.: 1.- Puede haber elevaciones térmicas importantes; 2. Disfunción hepática reversible; 3. - Ictericia clínica, encontrando en la biopsia hepática granulomas no caseificantes; de los 51 casos analizados por -

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

estos autores, hubo casos de enfermedad sistémica por B.C.G. y 2 muertes inclusive atribuibles a ella. Por lo anterior, actualmente hay tendencia a aplicar la vacuna adyacente al tumor, escarificando la piel.

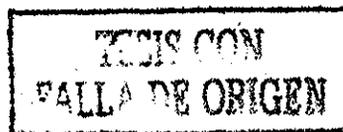
**Inmunoterapia adoptiva.**- Originalmente Nadll y Moore efectuaron en los pacientes cancerosos, injertos cruzados con tumores malignos, luego del rechazo de estos tumores, se les hicieron transfusiones cruzados de leucocitos, obteniéndose índices de respuesta evidentes a este enfoque en el melanoma y en el cáncer de mama. Posteriormente se han utilizado solo partículas subcelulares con factor de transferencia y ARN inmune y, como otra forma, el empleo de autolinfocitos activados.

**Inmunoterapia pasiva.**- Aunque esporádicamente se han reportado resultados espectaculares con su uso, en general no ha sido eficaz en el hombre y su aplicación clínica es limitada.

**Inmunoterapia activa.**- La describiremos en los 2 principales conceptos de aplicación:

a).- Inmunidad activa con B.C.G. para enfermedad residual mínima en el melanoma maligno. Los estudios al respecto sugieren que la terapia coadyuvante con B.C.G. prolongaría el intervalo libre de la enfermedad y la supervivencia de pacientes melanomatosos con metástasis ganglionares regionales que habían quedado libres de tumor con cirugía; esto representa un importante adelanto terapéutico, que habría de mejorar el pronóstico de estos pacientes; existen diferentes tipos de vacuna B.C.G. y diferentes formas de aplicación. Al perfeccionarse la técnica de la inmunoterapia el pronóstico tendrá que mejorar aún más.

b).- Quimioinmunoterapia de la enfermedad diseminada. Se han utilizado básicamente 2 combinaciones: Corinebacterium Parvum más un agente quimioterápico y otra combinación que incluye el uso de carboxamida y B.C.G. Con estos métodos se han obtenido remisiones más prolongadas en casos con metástasis viscerales o sin ellas, que, en los casos en que se ha aplicado solo quimioterapia; además no se observan inconvenientes y no hubo morbilidad seria.



#### TRATAMIENTO A BASE DE RADIOTERAPIA.

Esta modalidad de tratamiento no es útil en la enfermedad que nos ocupa.

#### TRATAMIENTO QUIRURGICO.

Los casos con resultados satisfactorios han sido producto del tratamiento quirúrgico radical en etapas tempranas; inclusive el análisis detenido de algunas de estas publicaciones nos informa que estos casos no eran sospechosos de esta patología, y que al ser intervenidos con otro diagnóstico y ser enviados los especímenes a patología fue como se estableció el diagnóstico (13).

Las modalidades de tratamiento quirúrgico son las siguientes:

- Resección abdominoperineal sola.
- Resección abdominoperineal con disección de ganglios inguinales, en uno o dos tiempos.
- Excisión local amplia.
- Excisión local amplia más disección inguinal.

- Excisión biopsia.
- Colostomía.

Como podemos observar hay técnicas que serían aplicadas en un supuesto caso con fines curativos, o bien técnicas - con fines paliativos; la aplicación de la cirugía y su tipo está en base a diversos factores pero desde luego el - principal, es la etapa clínica que corresponda.

#### TRATAMIENTO COMBINADO.

Actualmente se considera que además de un tratamiento quirúrgico temprano es conveniente indicar un regimen adyuvante de quimioterapia principalmente en casos de micrometástasis.

#### SOBREVIDA.

Las experiencias reportadas están básicamente proporcionadas por el tratamiento quirúrgico. De las series importantes que se revizaron para la elaboración de este trabajo, se encuentran las de Pack y Oropeza con 20 casos (6), la de Wanebo y Quan 36 casos (10) y Antero Husa 14 casos -

(3). En el caso de los primeros autores, se seleccionaron 13 casos para vigilancia a 5 años; uno de ellos con antecedente de resección local incompleta, fue tratado finalmente con resección abdominoperineal y extirpación de gánglios inguinales bilaterales (éstos sin evidencia de tumor), la paciente a los 10 años se encontró sin actividad tumoral.

De los pacientes tratados por Wanebo, sólo 4 alcanzaron sobrevida a 5 años. 3 en etapa I y el otro en etapa II; todos ellos sometidos a resección abdominoperineal. En el cuadro 5 se resumen los resultados de esta serie.

CUADRO 5

ETAPA	PACIENTES	PROMEDIO	5 AÑOS	%
I	24	18 meses	3	13
II	9	6 meses	13	11
III	3	13 meses	0	0

De los casos tratados por Antero Husa solo uno alcanzó 13 años de sobrevida, con resección abdominoperineal. En su reporte no se aclara en que estadio fue operado dicho caso.

Como se puede apreciar, los mejores resultados se han obtenido en casos en que el tumor ha sido encontrado en etapa I, y recurriendo a la resección abdominoperineal con extirpación de gánglios inguinales como tratamiento.

No se especifica si se aplicó tratamiento adyuvante en los casos que se alcanzó mejor sobrevida.

### III. MATERIAL Y METODOS

Se recopilaron los casos de melanoma maligno del ano asi reportados en los archivos de Anatomía Patológica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, en los 20 años de labores en dicho hospital. Se revisaron los expedientes clínicos y se analizaron factores referentes a: edad, sexo, cuadro clínico, características macroscópicas y microscópicas de la lesión, ubicación en el conducto anorrectal, tratamiento y sobrevida.

### RESULTADOS.

Se encontraron 9 casos de melanoma maligno del ano, - en todos ellos el diagnóstico fue comprobado histológicamente. 6 casos correspondieron al sexo femenino y 3 al masculino (Cuadro 6). Se encontró una edad de 58 años como promedio, con una mínima de 34 y una máxima de 82 (Cuadro 7). El 33.3 % de los casos ocurrió en la 6a. década de la vida.

CUADRO 6

MELANOMA MALIGNO  
DEL ANO

S E X O

F E M E N I N O            6    CASOS

M A S C U L I N O            3    CASOS

T O T A L                               9    CASOS

CUADRO 7

MELANOMA MALIGNO  
DEL AÑO

E D A D

M I N I M A 34 AÑOS

M A X I M A 82 AÑOS

P R O M E D I O 58 AÑOS

33.3 % CORRESPONDIERON A LA 6a. DECADE DE LA  
VIDA

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Del total de los pacientes, sólo 1 había recibido tratamiento previo, mismo que consistió en hemorroidectomía; el reporte histológico de los especímenes fue compatible con melanoma maligno del ano y fue enviada con ese diagnóstico para complementar su manejo; el diagnóstico se corroboró en la Unidad mediante revisión de laminillas.

El síntoma más común, fue el sangrado; manifestado por 8 pacientes, después de trastornos en el hábito de la defecación en 7 casos, pérdida de peso y sensación de cuerpo extraño en 5, y dolor en 4 casos. Hubo síntomas diversos inconstantes, pero, típicos de patología anorrectal. El grado de la sintomatología, estuvo en relación con el volumen tumoral (Cuadro 8).

El tiempo de evolución del padecimiento varió de 3 meses a 2 años, estos últimos, correspondieron a los casos más avanzados (Cuadro 9). El diagnóstico de melanoma maligno del ano, fue solamente establecido inicialmente en 4 casos; un caso como hemorroides trombosadas y el resto (4) diagnosticados como adenocarcinoma de recto (Cuadro 10).

CUADRO 8

MELANOMA MALIGNO  
DEL ANO  
CUADRO CLINICO.

SINTOMAS	NUMERO	%
- SANGRADO	8	88.8
- TRASTORNOS EN EL HABITO DE LA DEFECACION	7	77.7
- SENSACION DE CUERPO EXTRAÑO	5	55.5
- DOLOR	5	55.5
- TENESMO	3	33.3

CUADRO 9

MELANOMA MALIGNO  
DEL AÑO  
TIEMPO DE EVOLUCION

- 3 MESES

- 2 AÑOS

- 7.7 MESES PROMEDIO

CUADRO 10

MELANOMA MALIGNO  
DEL ANO  
DIAGNOSTICO INICIAL

DIAGNOSTICO	CASOS	%
- MELANOMA MALIGNO DEL ANO	4	44.4
- CARCINOMA EPIDER- MOIDE	1	11.1
- ADENOCARCINOMA DE RECTO	3	33.3
- TROMBOSIS HEMO- RROIDAL	1	11.1

T O T A L

---

9

Respecto a la proporción con respecto a carcinoma epidermoide, encontramos que fue de 3:1, y constituyó el 2 % con respecto al adenocarcinoma de recto (Cuadro 11).

Desde el punto de vista macroscópico no se encontró predominio por alguna forma en especial (Cuadro 12), sin embargo, si se apreció ulceración en 4 de los casos.

En cuanto al diámetro del tumor, solo se hace mención en 3 de los casos (Cuadro 13).

En aquellos en que fue posible obtener datos con respecto a la ubicación, comprobamos que 4 estaban localizados primariamente a la altura de la zona denominada pecten, 2 a la altura de la línea anorrectal y en 3 casos, no se determinó el sitio (Cuadro 14).

Tocante al grado de pigmentación que se encontró en estos tumores, sólo 3 presentaron una coloración negruzca que hizo sospechar inclusive, el diagnóstico. En el resto, no se hace alusión al grado de pigmentación.

CUADRO 11

MELANOMA MALIGNO  
DEL ANO  
FRECUENCIA

- 2 % RESPECTO A ADENOCARCINOMA  
DE RECTO

- 3:1 CON RELACION A CARCINOMA  
EPIDERMIOIDE

CUADRO 12

MELANOMA MALIGNO  
DEL ANO  
ASPECTOS MACROSCOPICOS

- SESIL	1
- POLIPOIDE	2
- PEDUNCULADO	2
- INFILTRANTE	1
- SE IGNORA	3
TOTAL	<hr/> 9
- ULCERACION	4

CUADRO 13

MELANOMA MALIGNO  
DEL ANO  
DIAMETRO

CENTIMETROS	CASOS
- 2	1
- 3	1
- 5	1
- ?	6
TOTAL	9

CUADRO 14

MELANOMA MALIGNO  
DEL AÑO  
LOCALIZACION

<u>CONDUCTO ANORRECTAL</u>	<u>CASOS</u>
LINEA PECTINADA	2
PECTEN	4
SE IGNORA	3
	<hr/>
TOTAL	9

#### ETAPIFICACION.

En nuestros casos uno correspondió a la etapa I, 2 en etapa II, 5 en etapa III; uno no fue clasificado por haber abandonado su estudio (Cuadro 15).

#### TRATAMIENTO.

El manejo quirúrgico fue el que predominó como modalidad de tratamiento. En 3 casos, además de cirugía se utilizó quimioterapia combinada, en uno de estos, se efectuó posteriormente colostomía derivativa. En un caso, se aplicó solo radioterapia. 2 pacientes desclinaron tratamiento. En el cuadro 16 y 17 se indica el manejo y la etapa clínica.

#### SOBREVIDA.

Excluimos para esta evaluación, los 2 casos que no recibieron ninguna forma de tratamiento. El paciente con mayor sobrevida al momento de cerrar este informe, corresponde a un caso tratado mediante resección abdominoperineal y quimioterapia combinada; él, se encontró vivo a 3 años y 7

meses de haber iniciado la sintomatología y 3 años después de tratamiento quirúrgico. Es importante señalar, que este caso correspondió a la etapa III y su última revisión - se encontró con gran diseminación tumoral.

El paciente que fue diagnosticado como consecuencia de una hemorroidectomía, se encuentra sin datos de actividad tumoral 10 meses después de haberse establecido el diagnóstico; la paciente, sólo recibió quimioterapia combinada, - ya que no aceptó tratamiento quirúrgico. 2 pacientes fallecieron al año de haber sido efectuada resección abdominoperineal en ambos. 2 casos se consideraron fuera de tratamiento oncológico 6 meses después de su manejo, uno correspondió a la resección local amplia más quimioterapia - más colostomía, y el otro caso, sólo había sido tratado - con resección abdominoperineal. El caso tratado con radioterapia no presentó ninguna mejoría y fue perdido al control (Cuadro 18).

CUADRO 15

MELANOMA MALIGNO  
DEL AÑO  
ETAPIFICACION

ET A P A	CASOS
I	1
II	2
III	5
?	1
	<hr/>
T O T A L	9

CUADRO 16

MELANOMA MALIGNO  
DEL ANO  
TRATAMIENTO

M E T O D O	CASOS	ETAPA
- RESECCION ABDOMINOPERINEAL	3	III
- RESECCION ABDOMINOPERINEAL MAS QUIMIOTERAPIA	1	III
- RESECCION LOCAL AMPLIA MAS QUIMIOTERAPIA MAS COLOSTOMIA	1	I
- QUIMIOTERAPIA (RESECCION LO- CAL PREVIA)	1	I
- RADIOTERAPIA	1	III
- SIN TRATAMIENTO	2	

CUADRO 17

MELANOMA MALIGNO  
DEL ANO  
TRATAMIENTO COMBINADO

- RESECCION ABDOMINOPERINEAL VCR. D.T.P.C Y P.A.M.	1
- RESECCION LOCAL AMPLIA VCR. B.C.N.U. Y ACT-D	1
- HEMORROIDECTOMIA D.T.I.C., VCR, P.C.Z. Y P.A.M.	1

T O T A L 3

MELANOMA MALIGNO  
DEL ANO  
SOBREVIDA

D A T A S

INICIO	DIAGNOSTICO	TRATAMIENTO	ULTIMA REVISION
VIII-74	V-75	VI-75 R.A.P.	VI-76 MUERTE
I-78	III-78	VIII-78 R.A.P.+Q.T.	VIII-81 * D.T.
IV-69	VII-69	VIII-69 R.A.P.	III-70 * D.T.
VII-74	V-75	V-75 R.A.P.	VI-70 MUERTE
		RADIOTERAPIA	VIII-69 * D. T.
	IX-80	QUIMIOTERAPIA	XI-81 NO * D.T.
1979	VII-81	VII-78 R.L.A. + Q.T.+COLOS TOMIA	XI-81 **F.T.O.

\* Diseminación tumoral.

\*\* Fuera de tratamiento oncológico.

## CONCLUSIONES.

Los aspectos referentes a edad, sexo, tiempo de evolución están acordes a lo reportado en la literatura mundial. En nuestros pacientes el síntoma principal fue el sangrado, y sólo se sospecho el diagnóstico en primera instancia en 44.4 % de los casos. Concluimos también, que cuando el grado de pigmentación es importante es factor definitivo para orientar el diagnóstico. La ubicación de la lesión en la longitud del conducto anorrectal, solo fue factor importante para decidir el tipo de cirugía.

Los casos atendidos en la Unidad, correspondieron en 77.7 % a etapas avanzadas del tumor.

La cirugía, es aún el tratamiento de elección, y aunque hubo casos en que se asoció quimioterapia, no es posible concluir si ésta es o no de beneficio, ya que, solo en uno de los casos pareció contribuir a prolongar la supervivencia, sin embargo no hubo en ningún momento regresión del tumor. En el caso en que se utilizó después de resección local (hemorroidectomía) no sabemos si en última ins-

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

tancia el tumor correspondió a la etapa I y fue resecado en su totalidad con el acto quirúrgico, o bien, había micrometástasis, y la paciente está sin datos de actividad tumoral como consecuencia de la quimioterapia.

La radioterapia no fue de utilidad en el caso que fue utilizada.

El melanoma maligno del ano, es un tumor poco frecuente en nuestro medio, que es necesario diagnosticar en etapas tempranas, a fin de poder ofrecer mejores posibilidades de curación, utilizando para tal objetivo preferentemente, el tratamiento quirúrgico radical.

Los pacientes en que se decida utilizar quimioterapia, deberán ser mejor seleccionados.

IV. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Yanek, S. Chiu, M.D., Krishnan K. Unni, M.D., Robert W. B. M.D.: Malignant melanoma of the anorectum. Dis. of the Colon and Rectum. 23:2, 122-124. 1980.
- 2.- Singh W. et. al.: Malignant melanoma of the anal canal. Am. J. Proctology. 27 (1):49-50. Feb. 76.
- 3.- Antero Husa and Krister Hockerstedt.: Anorectal malignant melanoma. Acta Chir. Scand. 140:68-72. 1974.
- 4.- By E. W. Walls.: Observations on the microscopic anatomy of the human anal canal. Br. J. Surgery 45:504, 1958.
- 5.- Daniel Quinn, M.D., Charles Selah, M.D.: Malignant Melanoma of the Anus in a Negro. Diseases of the Colon and Rectum. 20:7, 627-631. 1977.
- 6.- George T. Fack, M.D., Ruben Oropeza, M.D.: A comparative Study of Melanoma and Epidermoid Carcinoma of the Anal Canal: A review of 20 Melanomas and 29 Epidermoid Carcinomas (1930 to 1965). Diseases of the Colon and Rectum. 10:3, 161-175. May. 1967.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 7.- Wallace H. Clark.: Melanomas cutáneos malignos. Seminarios de Oncología. 1976., cap. 1, 5 y 7. Edit. Panamericana.
- 8.- S. Gupta, M. S., Ph., D. B. L. Rastogi, M.D.: Metastatic Anal Melanoma. Presenting as double intussusception of the small bowell. The American J. of Proctology. April 1977. 49-57.
- 9.- Paterno A. Remigio, M.D., Bela K. Der, M.D., Roy T. F. M.D.: Anorectal Melanoma. Diseases of the Colon and Rectum. 19:4 , 350-356. May. 1976.
- 10.- H. J. Wanebo, M.D., Facs, J. M. Woodruff, M.D., Gist H. Farr, and S. H. Quan, M.D.: Anorectal Melanoma. - Cancer 47:1891-1900, 1981.
- 11.- B. C. Morson and H. Volstadt.: Malignant melanoma of the anal canal. J. Clin. Path. 16, 126-131. 1963.
- 12.- By D. M. Sinclair, G. Hannah, I. S. Mc. Laughlin, R. S. Patrick, G. Slavin, and A. M. Neville.: Malignant melanoma of the anal canal. Brit. J. Surg. 1970. -- 57:11, 808-811.
- 13.- Dr. Stuart H. Q. Quan.: Tumores anales y paranales. Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica. Vol. 3, 1978.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 14.- Dr. Martínez M., Dr. José M. Mármol., Dr. Daniel T.:  
Melanoma maligno anorrectal: Experiencia de 1 caso.  
Acta Latinoamericana de Proctología. 17:4, 344-348.  
Julio-Agosto 1975.
- 15.- J. C. Goligher: Cirugía del Ano, Recto y Colon. Cap.  
1. Edit. Salvat. 1979, 8-10.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN