



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO PATOLÓGICAS DEL MELANOMA
EXTRACUTÁNEO, REVISIÓN DE CASOS DEL HOSPITAL GENERAL DE
MÉXICO EN UN PERIODO DE 15 AÑOS**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

PRESENTA

DRA. MELANY VIVANCO VALENZUELA

Residente del Departamento de Anatomía Patológica

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México

ASESOR

DR. DANIEL FERNANDO LÓPEZ ZÚÑIGA

Médico Adscrito del Departamento de Patología Quirúrgica

Subespecialista en Nefropatología

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Ciudad de México, Agosto 2017



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 mi amigo

Dr. Leonardo Antonio Pedroza

A mi asesor

Dr. Daniel Fernando López Zúñiga

ÍNDICE DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS	
<i>Objetivo general</i>	4
<i>Objetivos específicos</i>	4
ANTECEDENTES	
<i>Biología de las células névicas</i>	5
<i>Fisiología del sistema pigmentario</i>	8
<i>Aspectos morfológicos de los melanocitos</i>	11
<i>El origen de las neoplasias de estirpe melanocítico</i>	14
<i>Melanomas en sitios extracutáneos</i>	16
DISEÑO METODOLÓGICO	
<i>Tipo de estudio y muestra</i>	18
<i>Criterios de inclusión</i>	18
<i>Criterios de exclusión</i>	18
<i>Criterios de eliminación</i>	18
<i>Análisis de datos</i>	19
CONSIDERACIONES ÉTICAS	
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	28
REFEENCIAS	29

INTRODUCCIÓN

Los melanomas originados de sitios extracutáneos se consideran como entidades raras, que comprenden distintas localizaciones como ocular, meníngeos y en mucosas, así como otros sitios infrecuentemente descritos que incluyen glándula adrenal, riñón, pulmón, próstata y retroperitoneo.

En todas las localizaciones extracutáneas la supervivencia a 5 años es de peor pronóstico comparada con los melanomas cutáneos por lo que algunos autores proponen mecanismos biológicos diferentes a los descritos en las lesiones en piel, en otros casos se consideran como metástasis de tumores de sitios primarios desconocidos.

Desafortunadamente, debido a la rareza de estas lesiones la mayor parte de los estudios se limita a reportes de casos aislados, por lo que existen escasas series que determinen la frecuencia, características clínico patológicas, pronóstico y tratamiento de estas entidades, tampoco ha podido establecerse un sistema de estadificación reproducible ya que la mayoría de los parámetros utilizados en los melanomas cutáneos no son aplicables en otras localizaciones.

En este estudio, se reporta la incidencia de melanoma extracutáneo, así como localizaciones, distribución por grupos etarios y género de los casos encontrados en un periodo de 15 años en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

OBJETIVOS

General

- Determinar la incidencia anual de melanomas extracutáneos en la población del Hospital General de México “Dr Eduardo Liceaga” entre los años 2002 a 2016.

Específicos

- Conocer la incidencia por localización de melanoma extracutáneo en la población del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” entre los años 2002 a 2016.
- Conocer la distribución por grupo etario de melanoma extracutáneo en la población del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” entre los años 2002 a 2016.
- Conocer la distribución por género de melanoma extracutáneo en la población del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” entre los años 2002 a 2016.

ANTECEDENTES

-Biología de las células névicas

Desde 1948 por los trabajos de Rawles¹ se sabe que el origen del melanocito es en la cresta neural, desde donde migra hasta la capa basal de epidermis en el periodo embrionario.

Las células derivadas de la cresta neural (NC) (Fig1.) representan una población altamente migratoria y multipotencial que contribuye al desarrollo de múltiples tipos y tejidos celulares en todo el embrión vertebrado, incluyendo melanocitos, cartílago craneofacial, neuronas y glía de los sistemas nervioso periférico y entérico. Para que las células derivadas de NC generen estos diversos tipos celulares, se requiere un programa altamente orquestado de expresión génica y señales celulares / extracelulares que regulen su migración, proliferación, diferenciación y supervivencia a larga distancia. Las células que surgen de la NC tienen una notable capacidad de motilidad, invasividad, proliferación y pluripotencia².

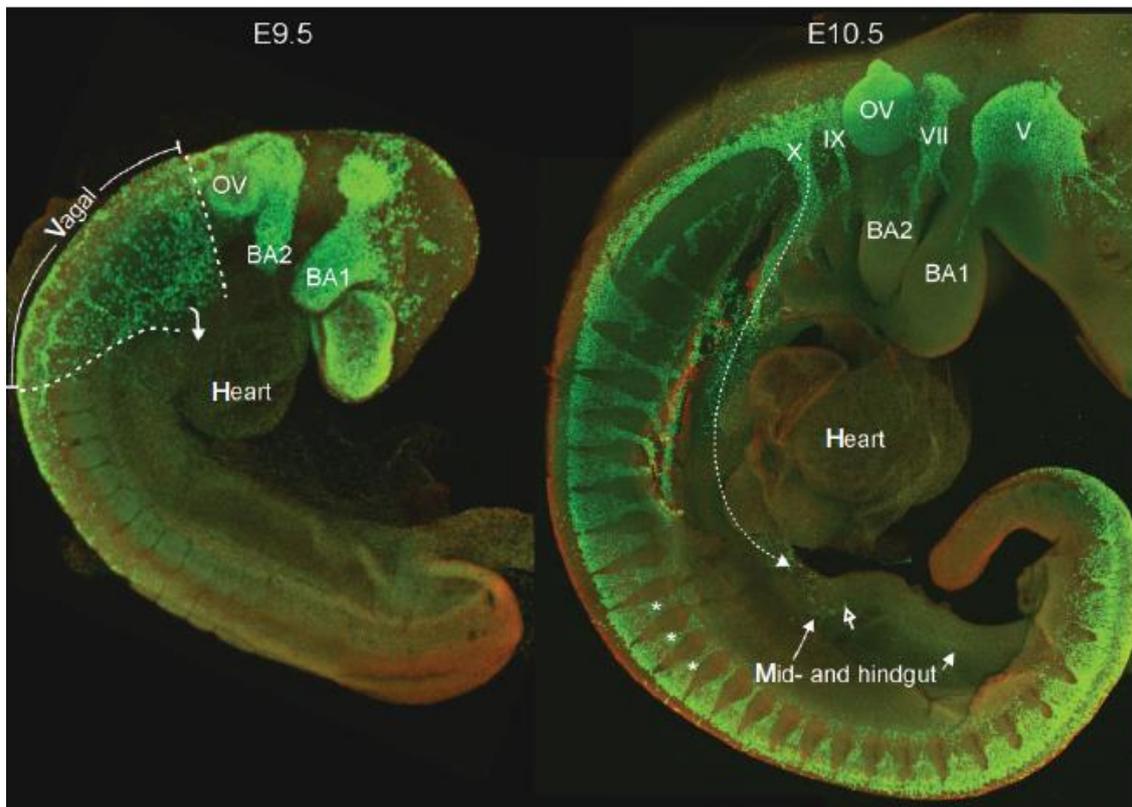


Fig.1. Inmunotinción de ratones E9.5 y E10.5 con anticuerpos contra el marcador de células de cresta neural, SOX10 (anti-SOX10 de cabra, Santa Cruz). En E9.5, las células derivadas de la cresta neural vagal procedentes del cerebro posterior post-ótico están migrando ventralmente hacia y hacia el intestino anterior (flecha). En E10.5, la mayoría las células derivadas de la cresta neural caudal están en el intestino medio (flecha abierta). Las células de la cresta neural que emigran del tubo neural adyacente a los somites 1-7 siguen el camino (línea punteada) que es seguido más tarde por el nervio vago (X). El ectodermo se retiró del ratón E10.5 para permitir que el intestino sea visto OV, vesícula ótica; BA1, arco branquial 1; BA2, arco branquial 2; Asteriscos, ganglios de la raíz dorsal; V, VII, IX, X-craneales V, VII, IX y X.

La formación de la cresta neural y la migración de sus células comienza alrededor de las seis semanas en los embriones humanos³. Ahí es cuando los precursores de los melanocitos, los melanoblastos, migran a varios destinos como el iris, el corioide del ojo, el oído interno, la dermis y la epidermis. Durante la migración, las células de la cresta neural serán sometidas a distintos factores

de crecimiento y diferenciación que permitirán que adopten su fenotipo final. En un ambiente cardiogénico los cardiomiocitos liberan al factor inhibidor de la leucemia (LIF), esta señal determina la transformación de neuronas simpáticas adrenérgicas en neuronas colinérgicas. En territorios de desarrollo cardíaco, pulmonar y en la aorta dorsal BMP2 influencia a células de la cresta neural a diferenciarse en neuronas colinérgicas y formar ganglios simpáticos regionales. El factor de crecimiento glial (GGF o neuroregulina 1) suprime el fenotipo neuronal y lo dirige hacia destinos gliales. Factores paracrinos tales como endotelina 3 estimulan a las células de la cresta neural para alcanzar su diferenciación hacia neuronas adrenérgicas en el intestino, adicionalmente, en la piel se encontrarán con la influencia de WNT, determinando su diferenciación a melanocitos. A nivel del tronco la exposición de células de la cresta neural a glucocorticoides determinará la diferenciación a células de la médula suprarrenal^{2,3,4}.

Se han realizado varios estudios en preparaciones de piel humana en estadíos progresivos del desarrollo para estudiar la migración de los melanocitos, revelándolos ya sea por tinción de la melanina con plata , expresión del antígeno de diferenciación melanocítica (MD-Ag) HMB45/gp100, o expresión conjunta del MD-Ag MART-1 y del factor de transcripción MITF (factor de transcripción asociado a microftalmia, microphthalmia- associated transcription factor). Los resultados obtenidos apoyan la progresión de los melanocitos desde el estrato intradérmico al estrato suprabasal epidérmico, y de ahí al estrato intraepidérmico basal, seguido de la colonización folicular, completando este proceso alrededor de las semanas 15-17. Este patrón de migración es

consistente con estudios de migración de melanoblastos durante el desarrollo embrionario murino. Cabe destacar que se hallaron células MITF/MART-1 positivas intradérmicas en la semana 20, comúnmente en una distribución perivascular. Esto daría cuenta de la proliferación de novo de melanocitos en la dermis, pudiendo dar lugar a nevi benignos o melanoma⁴.

-Fisiología del sistema pigmentario

El papel principal de los melanocitos diferenciados es producir los pigmentos melánicos. En este proceso, llamado «melanogénesis», intervienen diferentes enzimas, cada una de las cuales cataliza reacciones que conducen a la formación de las melaninas en organelas especializadas llamadas «melanosomas». Las enzimas tirosinasa, TRP-1 y TRP-2 son las mejor caracterizadas. Poseen alrededor de un 40% de homología en su secuencia de aminoácidos. Sin embargo, están codificadas por genes distintos y poseen actividades catalíticas diferentes^{2,3,5}.

La tirosinasa cuando se incorpora en organelas especializadas, los melanosomas, inicia un proceso de síntesis y depósito de melanina (Fig. 2). Además de encontrar melanocitos en la unión dermoepidérmica, folículos pilosebáceos, y dermis, en humanos también se encuentran en mucosas, sistema nervioso, globo ocular y oído interno.

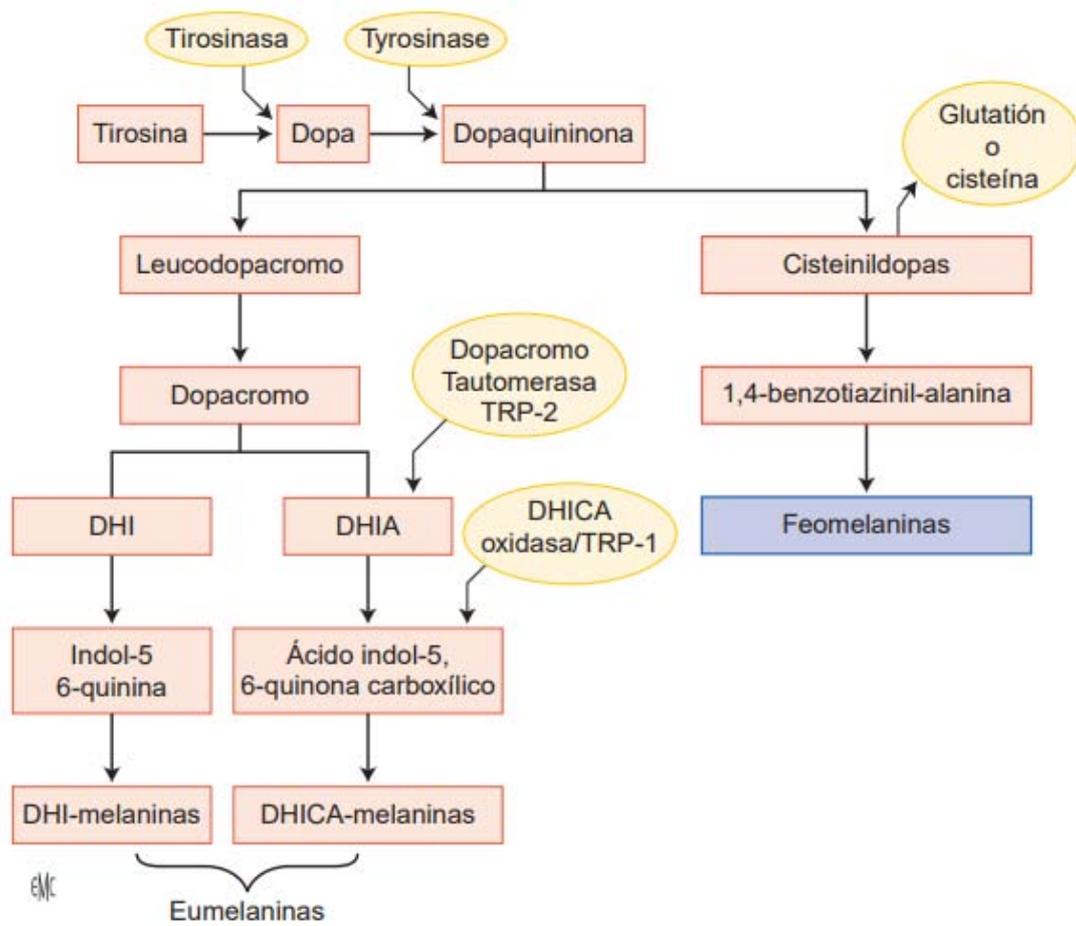


Fig. 2. Vía de síntesis de la melanina. Dopa: Dihidroxifenilalanina, DHI: 5,6-Dihidroxiindol, DHICA: 5,6-Dihidroxiindol 2-Carboxílico, TRP: Proteína relacionada con la tirosinasa.

Tanto los melanocitos de la unión dermoepidérmica como los de los folículos pilosos, muestran una peculiar relación simbiótica con los queratinocitos en los que descargan los melanosomas a través de sus procesos dendríticos (Fig. 3). Esta actividad secretora denominada ‘citocrina’ por Masson, es la responsable de la pigmentación cutánea. La interacción entre melanocitos y queratinocitos es lo que actualmente se conoce como unidad funcional o “unidad epidérmica de melanina”. En la epidermis humana cada melanocito está asociado con cerca de 36 queratinocitos viables que transportan y, en algunos

casos, degradan la melanina recibida por los melanocitos. La piel humana contiene un gran número de estas unidades funcionales y su color es el impacto visual de la melanina dispuesta en ellas^{4,5}.

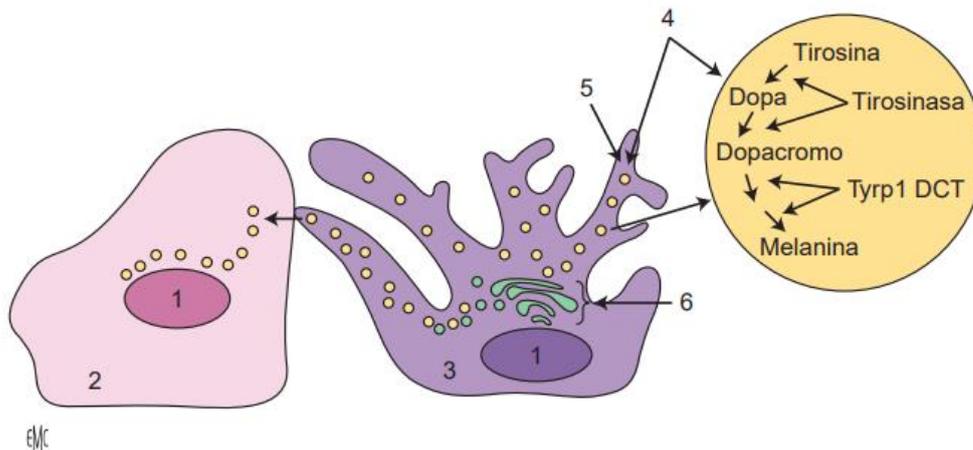


Fig. 3. Del melanocito al queratinocito, Los pigmentos melánicos se sintetizan en el melanocito y se transportan en organelas específicas llamadas “melanosomas”. Una vez en el extremo de las dendritas melanocíticas, se transfieren finalmente a los queratinocitos adyacentes, para desempeñar su papel fisiológico. 1. Núcleo, 2. Queratinocito, 3. Melanocito, 4. Melanosomas, 5. Dendrita, 6. Aparato de Golgi y red transportadora, Dopa: Dihidroxifenilalanina, DCT: Dopacromo taumerasa, Tyrp 1: Proteína relacionada con la tirosinasa 1.

La mayoría de los melanocitos de localización extracutánea así como los dérmicos, no descargan sus melanosomas en las células de alrededor por lo que Masson los denominó ‘melanocitos contenedores’ en contraposición a los epidérmicos que denominó “melanocitos secretores”. Parece probable que los melanocitos extracutáneos sólo sintetizen melanina en periodo embrionario³.

-Aspectos morfológicos de los melanocitos

En las preparaciones con hematoxilina y eosina, los melanocitos están compuestos por núcleos elongados u ovoides y rodeados de un citoplasma de color claro. Habitualmente son más pequeños que los queratinocitos que los rodean.

La melanina es sintetizada a partir de la tirosina por la enzima tirosinasa. Los melanosomas con su contenido de melanina, una vez formados son transferidos a los queratinocitos circundantes y a las células foliculares del pelo, mediante un mecanismo de fagocitosis (Fig.4 y 5). El número de melanocitos en la piel normal es igual en todas las razas, por lo tanto, el color de la piel es determinado por el número y el tamaño de los melanosomas.

La melanina puede demostrarse mediante diversas reacciones histoquímicas. Las más usadas están basadas en su poder reductor, así, en el método de Fontana-Masson-Picrosirius la melanina reduce el nitrato de plata, que se precipita sobre los gránulos del pigmento dando un precipitado negro insoluble.

Otro método se basa en la capacidad del melanocito de sintetizar melanina, a partir de tirosina o dopa. En la reacción positiva de dopa se aporta esta sustancia y el tejido se pigmenta ostensiblemente. Desde el punto de vista inmunohistoquímico, los melanocitos expresan la proteína S100, la que puede ser detectada en varios tipos celulares (células de Langerhans, células de Schwann, células de las glándulas ecrinas y apócrinas). Otros marcadores inmunohistoquímicos para la identificación de los melanocitos, son los anticuerpos monoclonales Melan A/MART-1 y el antígeno HMB-45.



Fig. 4. Microfotografía tomada con microscopio electrónico de transmisión en donde se observan melanocitos en la unión dermoepidérmica, **M:** Melanocito, **MS:** Melanosoma, **N:** Núcleo, **D:** Dermis. *Cortesía del archivo fotográfico del Departamento de Patología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".*



Fig.5. El melanocito es una célula de morfología dendrítica que transfiere el pigmento melánico dentro de los organelos llamados melanosomas hacia los queratinocitos por medio de fagocitosis. *Cortesía del archivo fotográfico del Departamento de Patología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".*

-El Origen de las neoplasias de estirpe melanocítico

Los melanocitos son la derivación NC más probable para someterse a una transformación maligna. A nivel mundial, el melanoma maligno (MM) causa 48.000 muertes al año y está aumentando en frecuencia. La exposición a la radiación ultravioleta, la piel clara, la historia familiar y los nevos melanocíticos son factores de riesgo bien establecidos. El potencial metastásico alto es un sello distintivo de MM y debido a su frecuencia y agresividad es el tumor de cresta neural más estudiado. La mutación del conductor más común en el melanoma es una sola sustitución de aminoácidos en BRAF, que ocurre en el 66% de los melanomas (Davies et al., 2002). La mutación BRAF conduce a una actividad quinasa constitutiva que, regula la cascada MEK / ERK que conduce a la supervivencia y proliferación de las células cancerosas. Múltiples aspectos conductuales y moleculares del desarrollo de células NC se recapitulan en MM, incluyendo un cambio de cadherina (Kuphal & Bosserhoff, 2005), expresión de CXCR4 (Toyozawa et al., 2012), secreción de MMP (Jiao et al., 2012) e inducción de elementos que responden a hipoxia (Kuphal et al., 2010). Esto ha llevado a la teoría de que el programa de diferenciación NC coopera con las mutaciones oncogénicas en el desarrollo de la proliferación de células plásticas, invasivas y malignas. Debido a que los melanocitos normales continúan expresando los factores de transcripción de EMT SNAIL2, ZEB2 y Slug, algunos han especulado que esto los coloca en un estado propenso a las metástasis cuando ocurre una mutación oncogénica (Gupta et al., 2005). De hecho, la mutación BRAF en MM conduce a cambios rápidos en la expresión de los factores de transcripción EMT, con SNAIL2 / ZEB2 expresión reducida a favor de TWIST1 / ZEB1. Estos cambios están asociados con una mayor activación de ERK, pérdida de E-

cadherina, aumento de la invasión celular y un mal pronóstico clínico (Caramel et al., 2013).

Otra evidencia de la persistencia del programa de desarrollo NC y la invasividad de MM proviene de experimentos de trasplante, en los que las células de melanoma o melanocitos se devuelven al ambiente embrionario. Después del trasplante en embriones aviares en el momento y lugar de la migración de células NC, las líneas de células MM altamente agresivas, pero no MMs poco agresivas o melanocitos normales, migran a lo largo de las vías normales de células NC, lo que sugiere que las células tumorales conservan la capacidad de responder a factores ambientales embrionarios Señales que pueden reprogramar su fenotipo. Estas células transplantadas de MM poblan los tejidos diana embrionarios apropiados sin formar tumores, pero las células se siguieron solamente durante un máximo de 96 horas, lo que puede ser demasiado pronto para que se produzca la formación de tumores (Kulesa et al., 2006, Oppitz et al. Migración de las células MM en el microambiente embrionario downregulate los genes asociados con la pluripotencia y una subpoblación re- expresar los marcadores tempranos de los melanocitos y las neuronas (Kulesa et al., 2013). Curiosamente, cuando se implantan en territorios de cresta no neural, como la copa óptica embrionaria, las células MM dan lugar a melanomas invasivos (Oppitz et al., 2007). Estos experimentos de trasplante ponen de relieve la capacidad de una célula MM agresiva para responder al microambiente como una célula embrionaria de NC, un comportamiento que puede aumentar su capacidad de metastatizar con éxito. Resultados similares se han demostrado con neuroblastoma, pero no con una línea celular invasiva de cáncer de mama,

lo que sugiere que NC señales ambientales pueden guiar la migración de las células NC-derivadas, pero no de los no-NC derivados (Bailey & Kulesa, 2014).

-Melanomas en sitios extracutáneos

Ha pesar de ser neoplasias descritas en piel, se han reportado casos de melanomas primarios en localizaciones extracutáneas como mucosas de tracto nasal, oral, conjuntiva, coroides, meninges, pulmón, retroperitoneo y próstata. El origen de estas lesiones aun es incierto. Además, la mayoría de los estudios se limitan al reporte de casos aislados o series que determinan la incidencia en una localización específica, por lo que la verdadera frecuencia de estas lesiones en conjunto es aún desconocida. En el 2010 Koomen⁶ y otros autores realizaron un estudio retrospectivo en Holanda en donde analizaron la incidencia anual y pronóstico de los sitios de presentación de melanoma extracutáneo, encontrando que de todos los subtipos los melanomas oculares tienen la incidencia más alta y mejor supervivencia. En general no se encontró diferencia estadísticamente significativa en el aumento de la incidencia anual por sexo la cual fue de 44.4% en hombres y 3.6% en mujeres. La supervivencia a 5 años fue variable entre según el sitio anatómico, siendo la mas alta del 74% en los melanomas oculares al 15% en los originados en mucosas.

En nuestro medio, existe una serie de 19 casos del “Hospital General de México” publicada en el 2001, en donde Lazos⁷ y otros autores reportan las características clínico patológicas del melanoma extracutáneo localizado en la región de la cabeza y cuello. De estos casos el 63% se presentó en varones y 37% en mujeres, el promedio de edad fue de 55 años, con límites entre 18 y 84

años. La localización más frecuente fue la cavidad oral (37%), fosas nasales (26%) y órbita (21%) y con respecto al análisis microscópico de los casos, los datos más relevantes fueron que el 32% presentaban actividad de unión, el 37% presentaron patrón de crecimiento difuso, el 26% están formados por células epitelioides y el 89% de los casos presentaron pigmento melánico. Finalmente sólo en el 39% de los casos se documentó metástasis.

DISEÑO METODOLÓGICO

-Tipo de estudio y muestra

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo y observacional, el tamaño de la muestra se recolectó por diseño no probabilístico a conveniencia, por medio de la base de datos del servicio de patología quirúrgica del Hospital General de México se obtuvieron todos los casos de melanoma extracutáneo reportados en el periodo de tiempo comprendido entre el 1ero de Enero del 2002 al 31 de diciembre del 2017.

-Criterios de inclusión

Se consideraron todos los casos de melanoma extracutáneo, en pacientes de cualquier edad y sexo. Se incluyeron todos los especímenes quirúrgicos recibidos, tanto biopsias incisionales como resecciones.

-Criterios de exclusión

Se excluyeron los casos en donde fue encontrada una lesión cutánea como tumor primario.

-Criterios de eliminación

Se eliminaron los casos reportados que no contaran con material de laminillas y bloques de parafina resguardados en el archivo del Hospital General de México, así como los casos que se encontraron incompletos y finalmente los casos en donde el diagnóstico no estuviera fundamentado adecuadamente también fueron eliminados.

-Análisis de datos

. Todos los casos fueron revalorados para corroborar el diagnóstico histopatológico, por lo que se realizó revisión de laminillas de los cortes teñidos con H&E así como técnica de inmunoperoxidasa, mismas que fueron obtenidas del archivo de laminillas de Hospital General de México. Los datos fueron capturados en una base de Microsoft Excell 2010 y se realizó estadística descriptiva analizando las siguientes variables: incidencia por año, localización, edad y género.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Según el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, Artículo 17, el presente trabajo se clasifica como:

-Investigación sin riesgo

Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 76 casos (Tabla 1), de los cuales el 40.7% (n=31) estaban localizados en mucosa nasal, de estos el 74.1% eran mujeres y el 25.9% hombres. La edad promedio en esta localización de ambos sexos fue de 68 años.

Tabla 1. Distribución de casos de Melanoma Extracutáneo según localización, sexo y edad promedio.

	No. De casos	% Mujeres	% Hombres	Edad promedio en años
<i>Mucosa nasal</i>	31	74.1 % (n= 23)	25 % (n=8)	68
<i>Conjuntiva</i>	15	46.6 % (n=7)	53.3 % (n=8)	57
<i>Tracto uveal</i>	11	54.5 % (n=6)	45.4% (n=5)	55
<i>Mucosa rectal</i>	12	75 % (n=9)	25% (n=3)	61
<i>Mucosa vaginal</i>	6	-	-	63
<i>Cavidad oral</i>	1	100% (n=1)	-	34

Los melanomas oculares ocuparon el segundo lugar, con un total 26 casos, 15 de ellos se encontraron en conjuntiva (Fig. 6) y 11 en tracto uveal, el patrón morfológico más común fue el epitelioide (74%) (Fig. 7) seguido del mixto

(16%) y fusocelular (10%) (Fig. 8). Ninguno de los casos revisados presentaba lesión en el nervio óptico.

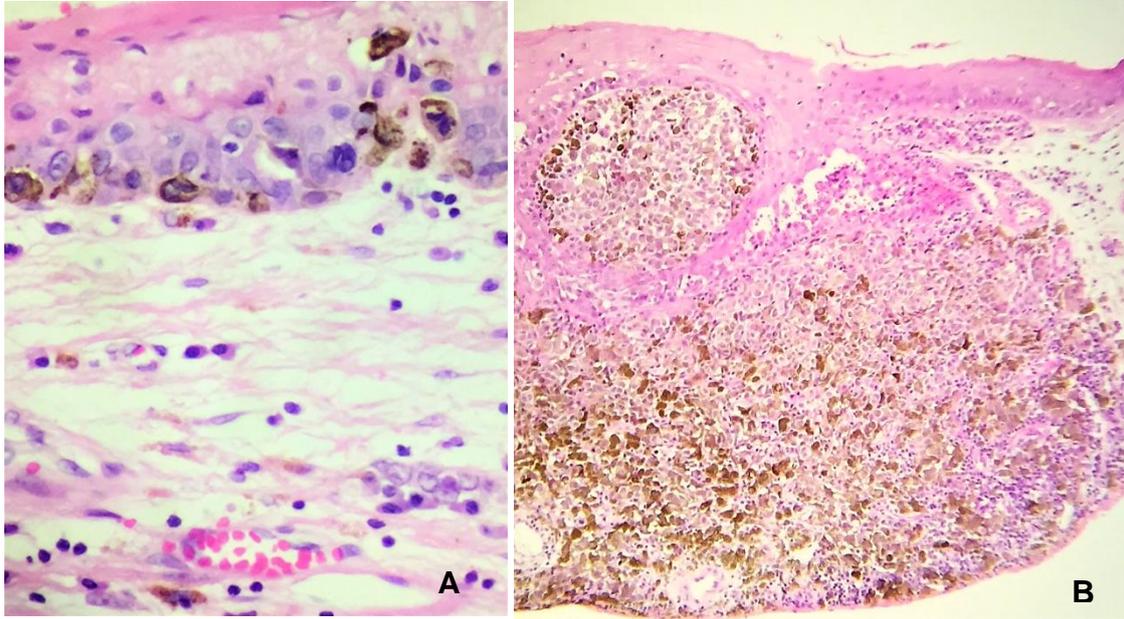


Fig. 6. Melanoma originado en mucosa conjuntival, **(A)** Nótese el componente in situ. **(B)** Se observa una neoplasia con patrón de células epitelioides predominantemente.

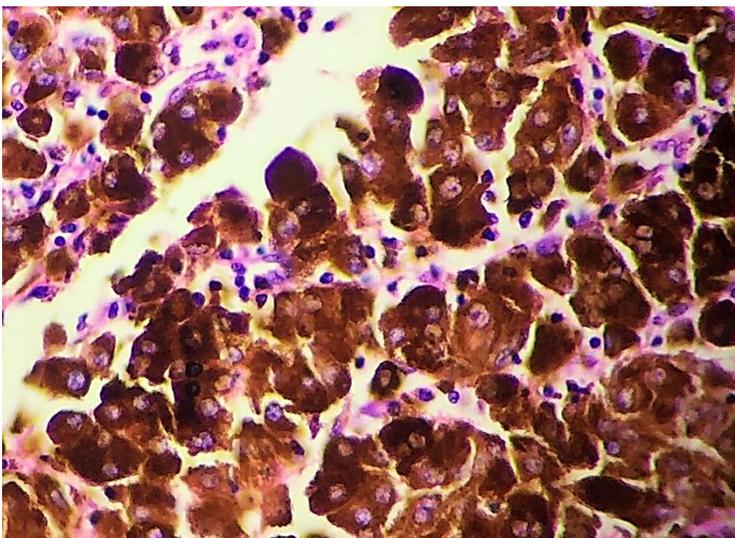


Fig. 7. Melanoma con morfología epitelioides. Las células son grandes y ovales con citoplasma amplio y gran cantidad de pigmento, el núcleo es redondo con nucléolo evidente.

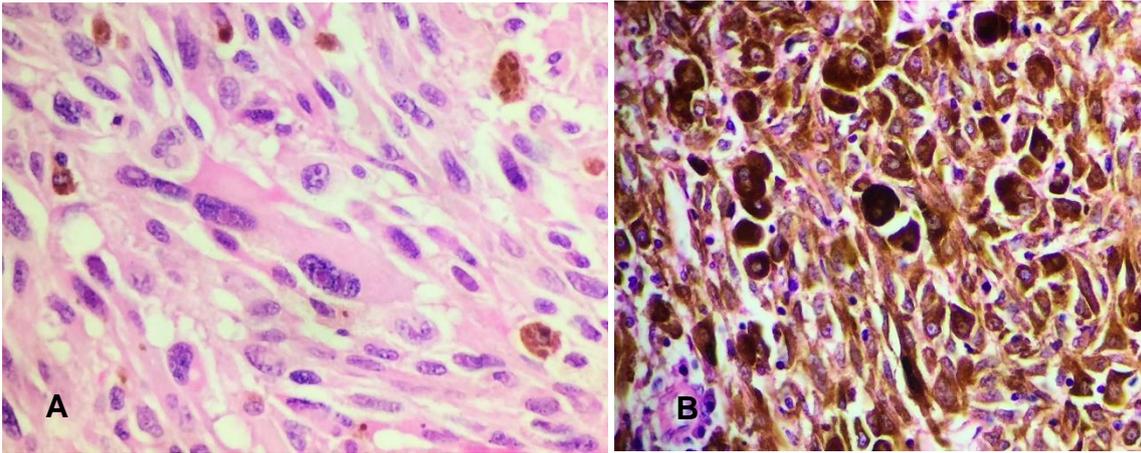


Fig. 8. (A) Melanoma del tracto uveal con células fusiformes. **(B)** Patrón mixto con células fusiformes y epitelioides.

Se encontraron 12 casos en mucosa rectal (Fig. 9), 8 en mujeres y solo 3 en hombres. En mucosa vaginal fueron 6 casos con una edad promedio de 63 años. Por último, solo hay evidencia de 1 caso localizado en mucosa oral, correspondiente a una mujer de 34 años.

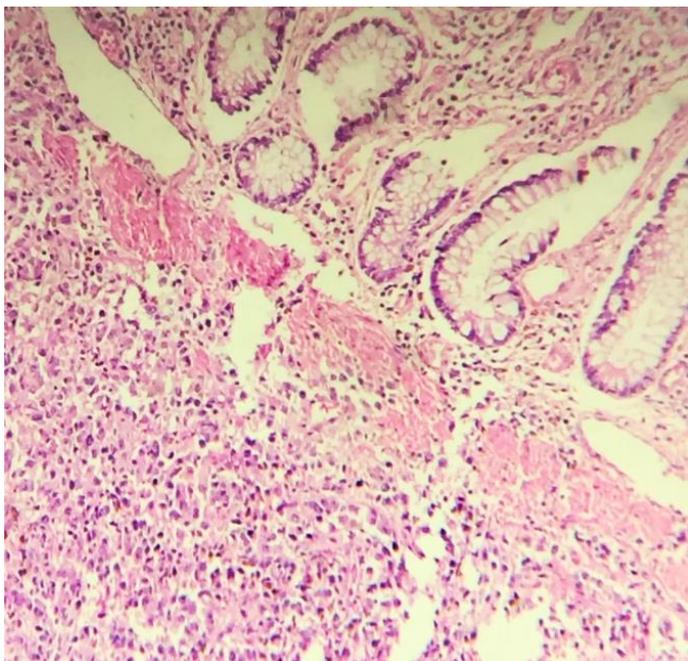
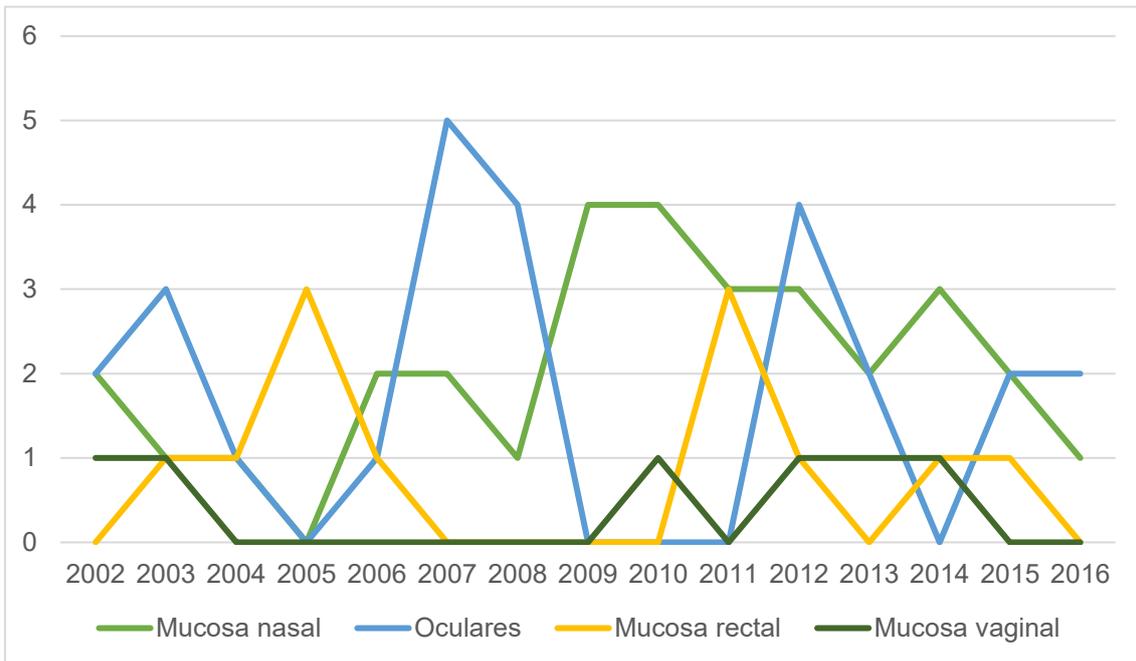


Fig. 9. Melanoma amelánico en mucosa rectal.

En el 49.2% de los casos el diagnóstico fue corroborado con técnica de inmunohistoquímica utilizando PS100, HMB45 y MART1 siendo estos marcadores positivos en todos los casos, mientras que únicamente en dos casos se utilizó tinción de Fontasa Massón. El 20% de los casos no presentaban pigmento (amelánicos).

Gráfico 1. Distribución de número de casos por años en el periodo del año 2002 al 2016



La distribución por años fue variable (Gráfico 1), reportándose el mayor número de casos en todas las localizaciones entre los años 2007 y 2010.

DISCUSIÓN

Como ya se ha mencionado, existen escasos estudios que determinen la localización y frecuencia de los melanomas extracutáneos como entidad en conjunto, en las diversas series revisadas se estudia por localización la frecuencia de estas lesiones.

En los 79 casos encontrados en este hospital en el periodo comprendido de enero 2002 a diciembre del 2016 se encontró que la localización más frecuente de melanoma extracutáneo es la mucosa nasal representando el 40.7%, a diferencia del estudio de Koomen⁶ en el 2010 en donde se menciona a los melanomas oculares como los más frecuentes y de mejor supervivencia. Se encontró solo un caso localizado en mucosa de cavidad oral, en una mujer de 34 años, según un estudio realizado en el 2013 por Mudopeola⁸ la edad promedio en esta localización es de 49 años, con un rango de 20 a 81, obtenido del análisis de 107 pacientes en India.

Los melanomas nasales se presentaron en una edad promedio mayor (68 años) comparada con lo descrito en lesiones cutáneas. Al igual que lo reportado por Lazos el patrón de morfológico más frecuente es el epitelioides, seguido del fusocelular y mixto, mismo patrón que se encontró más frecuente en todas las localizaciones.

Una gran limitante de este estudio fue el acceso a los expedientes clínicos por lo que no fue posible valorar el seguimiento y supervivencia de estos pacientes, que en otras series se ha descrito de peor pronóstico comparado con las lesiones cutáneas. Shaeffer¹⁰ en el 2017 analizó 75 pacientes con melanomas en mucosas y reporta que en el 15% de los casos la lesión no fue resecada completamente al momento del diagnóstico, el 25% tenían metástasis en ganglios regionales y 9% a distancia, en este mismo estudio se menciona que el 29% tuvo recurrencia, especialmente en los melanomas localizados en la región de cabeza y cuello que no recibieron radioterapia posoperatoria.

Existen reportes de otras localizaciones como tracto urinario, próstata y retroperitoneo^{12,13,14}, sin embargo en nuestro medio no hay casos documentados.

La incidencia anual según el estudio de Koomen no tuvo un aumento estadísticamente significativo en el periodo de 1986 al 2006, a diferencia de lo que se ha reportado en las lesiones cutáneas. Es necesario continuar con el estudio de estas lesiones para ampliar el número de muestra y poder determinar el comportamiento del melanoma extracutáneo en nuestro medio.

CONCLUSIONES

- La localización más frecuente del melanoma extracutáneo es la mucosa nasal.
- En todas las localizaciones existe una fuerte predominancia en el sexo femenino, sin embargo aún no existen estudios que postulen teorías que expliquen este fenómeno.
- Es necesario continuar con el estudio de los melanomas extracutáneos en nuestro medio, así como valorar la supervivencia de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Rawles ME. Origin of Melanophores and their role in development of color patterns in vertebrates. *Physiol Rev* 1948; 28: 383.
2. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature* 2007;445:843–50.
3. Aris Mariana. Origen del melanocito normal y maligno. *Acta bioquím. clín. latinoam.* [Internet]. 2009 Sep [citado 2017 Jul 29] ; 43(3): 333-337. Disponible
4. Almodóvar Real A, Sánchez López J, Porriño Bustamante ML, Molina Leyva A, Carriel V. Isolation, culture and clinical application of human melanocytes: Melanocytes as a source of cell therapy. *Rev. argent. dermatol.* [Internet]. 2014 Jun [citado 2017 Jul 29] ; 95(2): 01-04. Disponible
5. Mishima, Y., Mevorah, B. L., & Schaub, F. F. (1962). Electron Microscopy of Melanin Synthesis in Intra-dermal Nevus Cells** From the Departments of Dermatology, Wayne State University College of Medicine, Detroit, and Veterans Administration Hospital, Dearborn, Michigan. *Journal of Investigative Dermatology*, 39(5), 369-372.
6. Koomen et al. Epidemiology of extracutaneous melanoma in Netherlands. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 19 (6) June 2010
7. Minerva L et al. Melanoma extracutáneo de cabeza y cuello. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2001; 64 (3): 131-136
8. Modupeola Omotara Samaila, Extra-cutaneous Palatal Malignant Melanoma in Middle-aged Females. *Eur J Gen Med* 2013;10(3):142-144

9. Schaefer T, Satzger I, Gutzmer A. Clinics, prognosis and new therapeutic options in patients with mucosal melanoma. A retrospective analysis of 75 patients. *Medicine* (2017) 96:1
10. Dionigi G et al. Solitary pulmonary metastasis from primary melanoma of the oesophagus 5 years after resection of the primary tumor. *World Journal of Surgical Oncology* 2006, 4:22 doi:10.1186/1477-7819-4-22
11. Francisco et al. Head and neck mucosal melanoma: clinicopathological analysis of 51 cases treated in a single cancer center and review of the literature. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2015
12. Warszawik-Hendzel et al. Melanoma of the oral cavity: pathogenesis, dermoscopy, clinical features, staging and management. *J Dermatol Case Rep* 2014 3, pp 60-66
13. Khalid, U., Saleem, T., Imam, A., Khan, M. (2011). Pathogenesis, diagnosis and management of primary melanoma of the colon. *World Journal of Surgical Oncology*, 9, 14-14. Available at: http://ecommons.aku.edu/pakistan_fhs_mc_surg_surg/61
14. Tosev et al. Primary melanoma of the prostate: case report and review of the literature. Tosev et al. *BMC Urology* (2015) 15:68
15. Alsharedi M , Primary retroperitoneal melanoma presented in a rare extracutaneous site for malignant melanoma. *Rare Tumors* 2016; volume 8:6308
16. Luke et al. Biology of Advanced Uveal Melanoma and Next Steps for Clinical Therapeutics. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015 March ; 28(2): 135–147. doi:10.1111/pcmr.12304.

17. Vernon K et al. Unusual Presentations of Melanoma. Surg Clin N Am 94 (2014) 1059–1073
18. Meierjohann. Hypoxia-independent drivers of melanoma angiogenesis. Frontiers in Oncology, Vol 5, May 2005