



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Facultad de Medicina

División de Estudio de Posgrado

Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico Nacional "La Raza"
Unidad médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"

**Prevalencia de factores de mal pronósticos histopatológicos del melanoma
acral contra otros subtipos de melanoma cutáneo al momento del
diagnóstico en un centro de tercer nivel.**

TESIS

Para obtener el grado de especialidad en

DERMATOLOGÍA

Presenta

Dra. Ana Karen Lily Vidal

Asesores de tesis

Dra. Rosa María Guevara Castillo

Dra. Nancy Pulido Díaz



Ciudad de México, noviembre del 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 DE TESIS

Dra. Nancy Pulido Diaz

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

Dra. Rosa María Guevara

Asesor de Tesis

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

Dra. Ana Karen Lily Vidal

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-2021-3501-100**

ÍNDICE

Abstract.....	4
Resumen.....	5
Antecedentes.....	6
Material y métodos	10
Resultados.....	12
Discusión	14
Conclusión	16
Bibliografía.....	17
Anexos.....	20

ABSTRACT

Prevalence of poor histopathological prognostic factors in acral melanoma compared to other subtypes of cutaneous melanoma at the time of diagnosis in a tertiary center.

METHODS: Chart records of patients diagnosed with MM from the Dermatology outpatient clinic dating from January 2012 to December 2019 were reviewed. Participants from both sexes aged 18 years old or older with histopathological diagnosis of MM and their subtype, including diagnosis Breslow, mitotic index, presence of ulcer, perineural invasion and vascular invasion were included. The data was analyzed with the statistical package SPSS-v23.

RESULT: Three-hundred and three patients were recruited. The most frequent subtype was MMA in 35% of patients; followed by MMN in 25.08%; LMM in 18.5%; MMES in 13.9%; and other subtypes in 6.6%. One-hundred and forty-three patients met the selection criteria and were included. Participants were divided into two groups comparing the histopathological factors of poor prognosis between MMA (n=50) and Other MM subtypes (OMM) (n=93). OMM presented worse prognostic factors. Of these subtypes, MMN was the subtype associated with the most aggressive disease at the time of diagnosis, followed by MMA.

CONCLUSION: According to different studies investigating dark-phototype populations, MMA is the most frequent subtype followed by MMN. This result agrees with what was observed in this study. Although the risk of developing MM throughout life is lower in dark-phototypes compared to light ones, our population had a higher risk of being diagnosed with a more advanced stage tumor.

KEY WORDS: Melanoma, Breslow, Mitosis, ulcer, perineural invasion, vascular invasion

RESUMEN

Prevalencia de factores de mal pronósticos histopatológicos del melanoma acral contra otros subtipos de melanoma cutáneo al momento del diagnóstico en un centro de tercer nivel.

MATERIAL Y METODOS: Se revisaron expedientes de pacientes con diagnóstico de MM de la consulta externa de dermatología de enero del 2012 a diciembre del 2019. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, ≥ 18 años, con reporte histopatológico y su subtipo: diagnóstico, Breslow, índice mitótico, presencia de úlcera, invasión perineural, invasión vascular. Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS-v23.

RESULTADO: Se captaron 303 pacientes. El subtipo más frecuente fue MMA en un 35%, seguido por MMN en un 25.08%, LMM en un 18.5%, MMES en un 13.9% y otros subtipos en un 6.6%. Se incluyeron 143 pacientes que cumplieron con los criterios de selección. Los dividimos en dos grupos comparando los factores histopatológicos de mal pronósticos entre el MMA (n=50) y OMM (n=93). OMM presentó peores factores pronósticos. De estos, el subtipo MMN fue el que presentó al momento del diagnóstico enfermedad más agresiva. Seguido del MMA.

CONCLUSIONES: De acuerdo con diferentes estudios en poblaciones de fototipos obscuro, el MMA es el más frecuente seguido del MMN. Lo anterior concuerda con lo observado en este estudio. A pesar de que el riesgo de presentar MM a lo largo de la vida es menor comparado con fototipos claros, nuestra población presenta más riesgo de ser diagnosticado con un tumor de estadio más avanzado.

PALABRAS CLAVES: Melanoma, Breslow, mitosis, úlcera, invasión perineural, invasión vascular.

ANTECEDENTES

El melanoma (MM) es un tumor maligno muy agresivo que deriva de los melanocitos, con origen cutáneo en un 91% ⁽¹⁻³⁾. Existen cuatro subtipos principales de MM cutáneo primario: MM de extensión superficial (MMES), MM nodular (MMN), MM lentigo maligno (LMM) y MM acral (MMA) ⁽²⁾. Es la forma más letal de cáncer de piel, responsable del 75% de las muertes ⁽⁴⁻⁶⁾.

México no cuenta con un registro de defunciones a causa de esta patología, las últimas cifras obtenidas del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) calculó un aumento del 300 a 500 % en los últimos años ⁽⁷⁾. El MM ocupa el tercer lugar de las neoplasias malignas cutáneas, después del carcinoma basocelular y el carcinoma epidermoide ⁽⁷⁾. De acuerdo con GLOBOCAN 2018 el MM es la sexta neoplasia más frecuente en mujeres y la quinta en hombres a nivel mundial. El MM no es tan frecuente en México como en países con población con fototipos claros. El riesgo en caucásicos es del 2.6%, en africanos de un 0.1% y en hispanos de un 0.58% ⁽⁸⁾. Existen factores de riesgo conocidos modificables como exposición a radiación ultravioleta y medicamentos, y no modificables como genético, antecedentes familiares o personal de MM, antecedente de nevo, raza y edad ⁽⁸⁾.

La localización más frecuente de MM en hispanos es en zonas no expuestas al sol como palmas, plantas y subungueal. Por lo que la exposición solar no es un factor de riesgo tan importante en nuestra población. Otros factores importantes por esta localización es el antecedente de traumatismo y estrés mecánico ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

En estudios anglosajones, incluyendo reportes en población hispana que habita en EUA, Garnett en 2016 o Pérez en 2019, el MMES es la forma clínica más frecuente en un 70% de los casos y el MMA el de menor frecuencia, representando un 5 a 10% ^(4,5,8,9,11,12). Siendo este subtipo más frecuentemente observado en fototipos oscuros como asiáticos, hispanos y negros ⁽⁵⁾.

En estudios publicados en México como el del Hospital General de México del 2017, del INCAN 2016 o del Hospital Gea González del 2008, reportaron que el MMA fue el subtipo más prevalente en un 60%, 44.1% y 43% respectivamente ^(1,6,11). Seguido de MMN. Ninguno de los dos relacionado con exposición a radiación ultravioleta ni

con antecedente de nevo atípico, antecedentes familiares o susceptibilidad genética conocida ^(6,13).

La patogenia del MMA continúa siendo desconocida. El MM en zonas de mucosa y acral están dominados por cambios estructurales y mutaciones de etiología desconocida aun no identificadas con marcada diferencia genómica del resto de los MM cutáneos ^(14,15).

Existe controversia en la literatura acerca de la asociación del MMA con factores de mal pronóstico histopatológicos y menor supervivencia. Algunas literaturas reportan que, si se detecta tempranamente, la sobrevida de estos pacientes es igual al resto de los otros subtipos, siendo del 95.5% a 5 años. Otros reportan que el MMA tiene peor pronóstico al compararse con otros subtipos histológicos. Con un estimado de supervivencia del 10 a 20% menor que en el resto. Existen varias hipótesis como que la reducción en la supervivencia se atribuye a un estadio más avanzado durante el diagnóstico debido a menor acceso a la salud, menor detección por el paciente y falta de entrenamiento médico o que representa en sí biológicamente un subtipo más agresivo e inclusive en estadios tempranos tendría un peor pronóstico ^(1,6,9,12,13,15-18). Actualmente no hay investigaciones sobre factores biológicos como el subtipo molecular, perfil inmunógeno, metilación de ADN o expresiones del gen. Existen estudios que han evaluado si el MMA es un factor pronóstico independiente, pero aún hay resultados conflictivos ^(6,15).

El MM es tratable con cirugía en estadios localizados, con una supervivencia a 5 años del 98%. Este porcentaje disminuye si se diagnostica en estadios avanzados o con metástasis (64% para regional y 23% para lesiones distantes), donde el tratamiento es más limitado y caro ⁽⁸⁾.

Se ha publicado que cerca de un tercio de los diagnósticos de MMA fue en un estadio III o mayor, la ulceración estaba presente en un 42.2%, Breslow >2 mm en un 51.2%- 74% y neurotropismo positivo ^(5,12,19-21).

Es esencial una adecuada evaluación y documentación relevante de las características clínico-patológicas para un manejo adecuado. Estos indicadores histológicos son considerados cada uno de forma independiente predictores de enfermedad invasora ⁽²²⁾.

Para la estadificación de los MM se utiliza la clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC), la cual se basa en estadificar mediante la clasificación del TNM ⁽²³⁾. La supervivencia de los pacientes se encuentra asociada al estadio de la enfermedad en el tiempo en que se diagnostica ⁽²⁴⁾.

Divide los estadios en localizado (Estadio I y II). Se subdividen en T1a: <0.8 mm y sin ulceración y T1b: \geq 0.8 mm con ulceración y tumores de 0.8- 1 mm con o sin ulceración. A partir del estadio T1b se encuentra indicado el estudio de ganglio centinela. T2a >1.0 a 2.0 mm sin ulceración y T2b >1.0 a 2.0 mm con ulceración. T3a >2.01 a 4.0 mm sin ulceración y T3b >2.01 a 4.0 mm con ulceración. T4a >4.0 mm sin ulceración y T4b >4.0 mm con ulceración ⁽²⁾.

El estadio III es el MM con metástasis regional. Son los pacientes con biopsia de ganglio centinela positivo y requieren linfadenectomía. La supervivencia del paciente depende del número de nódulos involucrados, la carga tumoral (clínicamente detectable vs clínicamente no detectable) y los parámetros antes mencionados ^(4,23,24). Su diseminación celular intravascular mediante los linfáticos y angiotropismo son un mecanismo ampliamente aceptado como vía de metástasis ^(25,26).

El estadio IV es para MM con metástasis distal: Existen tres categorías el M1a, M1b, M1c y M1d, con supervivencia a un año de 62% para M1a, 53% para M1b y 33% para M1c ^(10,22,23).

Por la agresividad de esta neoplasia, su detección y tratamiento temprano es necesaria para evitar metástasis y disminuir la mortalidad ⁽³⁾.

Es bien sabido que los parámetros histológicos son marcadores importantes para el pronóstico y estadificación del MM ⁽²⁾. A continuación, se describen los parámetros necesarios para el adecuado abordaje del MM.

GROSOR DEL TUMOR O BRESLOW

La profundidad de la invasión se mide en milímetros desde el estrato granular o desde la zona de úlcera hasta las células tumorales más profundas. Es un parámetro significativo relacionado con el pronóstico y es el valor predictivo más importante de supervivencia. Son inversamente proporcionales. La supervivencia a 10 años en pacientes con grosor menor o igual a 1 mm fue de 92%, mayor a 1 a 2 mm

fue de 80%, de 2.01 a 4 mm fue de 63% y mayor de 4 mm fue de 50%. Desde el 2019, la AJCC indicó que el grosor se redondea al 0.1 mm más cercano ^(12,23,24).

PRESENCIA DE ÚLCERA

Es la pérdida del espesor de la epidermis. La presencia de úlcera en tumor primario es otro factor de mal pronóstico. Aquellos con úlcera, su supervivencia es similar a la que tiene la siguiente de mayor rango ⁽²³⁾.

ÍNDICE MITÓTICO

Refleja la frecuencia de la división celular dentro del MM. Se comunica como un valor por mm^2 ⁽³⁾. Este es un predictor de supervivencia independiente y significativo. Es inversamente proporcional a la supervivencia, después del grosor del tumor es el predictor más importante. A pesar de que el índice mitótico desapareció del AJCC 8th, por su impacto significativo en la supervivencia es importante su reporte en el estudio histopatológico ^(22,23).

INVASIÓN LINFOVASCULAR (ILV)

Es la invasión a vasos sanguíneos y linfáticos. La presencia de ILV es el segundo predictor independiente de mayor valor para la positividad del ganglio centinela después del grosor del tumor y menor supervivencia global. Se asocia más frecuentemente con MMN, Nivel de Clark avanzado (IV- V), mayor Breslow ($\geq 2\text{mm}$), mayor índice mitótico ($\geq 3/\text{mm}^2$), presencia de ulceración y neurotropismo, ganglio linfático positivo, recurrencia de la enfermedad ⁽²³⁾.

INVASIÓN PERINEURAL (IPN)

Es la invasión al espacio que rodea un nervio. La IPN se asocia a mayor riesgo de recurrencia local ⁽²³⁾.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, de casos y controles, transversal; de ámbito hospitalario. Se revisaron los expedientes comprendidos desde enero del 2012 a diciembre del 2019 del servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza de los pacientes con diagnóstico de MM cutáneo con reporte histopatológico.

Se recabaron los datos necesarios para el estudio, como nombre, número de seguridad social, edad, sexo, tiempo de evolución en meses, segmento corporal afectado, subtipo de MM, nivel de Breslow, índice de mitosis, presencia de úlcera, invasión perineural y linfovascular. Estas variables fueron determinadas por el servicio de patología de nuestro instituto. El subtipo de MM se definió según sus características como LMM, MMN, MMES, MMA y melanomas no específicos (MMNE), que incluía a las variedades histológicas menos frecuentes que no pertenecen a los cuatro subtipos principales.

Se identificaron 303 casos, se incluyeron todos aquellos pacientes de ambos sexos, mayores o igual de 18 años, con reporte histopatológico de MM y su subtipo que incluyeran nivel de Breslow, índice mitótico, mencionar presencia o no de úlcera, invasión linfovascular y perineural. Se excluyeron 160 expedientes debido a que no contaban con la información completa del expediente o del reporte histopatológico, nivel de Breslow en mm y/o índice de mitosis en mm^2 .

Los datos recabados se vaciaron en una hoja de captura de datos y en una hoja de Excel para posteriormente analizarlos con el paquete estadístico SPSS v23.

Para la estadística descriptiva, se emplearon frecuencias, porcentajes, media y desviación estándar, medianas con rangos intercuartiles, de acuerdo con el tipo de curva de cada variable, estimada con las pruebas de normalidad de Kolmogorv-Smirnof o Shapiro Wilks. Para la estadística inferencial se empleó chi cuadrado, U de Mann Whitney o t de student para variables independientes.

Se analizó la prevalencia de factores de mal pronósticos histopatológicos de los subtipos de MM cutáneo y posteriormente se dividieron en dos grupos: los de MMA contra otros tipos de melanoma (OMM), que incluía al resto de los subtipos de MM.

Se compararon entre ambos grupos para determinar si existe diferencia en los factores de mal pronóstico del MMA contra los OMM al momento del diagnóstico. El estudio se acopla a las especificaciones de acuerdo con el código de Müller, informe de Belmont 1979 y la declaración de Helsinki 1975: modificada reforma de Fortaleza de Brasil, los cuales protegen los derechos individuales de los pacientes en materia de investigación de salud, no afectando la salud de este. El riesgo de la investigación es menor que el mínimo de acuerdo con el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud en el artículo 17, fracción 1, realizado en población sin riesgo. De acuerdo con el reglamento de la Ley general de salud en materia de investigación para la salud se cumple con los lineamientos y principios generales de los artículos 100, 101, 102 y 103 referentes al comité de ética y bioseguridad. (26-27)

RESULTADOS

Se captaron en el estudio un total de 303 pacientes con diagnóstico de MM confirmado por estudio histopatológico desde enero del 2012 a diciembre del 2019. Donde el 63% (n=191) fueron hombres y el 37% (n=112) mujeres. La media de edad al diagnóstico fue de 67.6 ± 14 años (rango de edad de 12 a 96 años). El segmento corporal más frecuentemente afectado fueron las extremidades inferiores en un 46.2% (n=140), seguido de la cabeza en un 24.1% (n=73). Respecto al sitio anatómico con mayor afección fue en los pies en un 28.1% (n=85), seguido por la mejilla 12.5% (n=8). El subtipo histológico más frecuente fue el MMA en un 35% (n=107), seguido por el subtipo MMN en un 25.08% (n=76), el LMM en un 18.5% (n=56), MMES en un 13.9% (n=42) y MMNE en un 6.6% (n=20). El año con mayor número de casos fue en el 2018 con 57 pacientes, se observó una tendencia al aumento de casos por año. (Tabla 1, gráfica 1- 4)

Características clínicas y frecuencia de factores de mal pronóstico de los diferentes tipos de melanoma maligno.

De los 303 pacientes captados, se incluyeron en el estudio 143 pacientes con diagnóstico de MM cutáneo que cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio. Continuó predominando el sexo masculino en todos los subtipos de MM.

Al momento del diagnóstico el nivel de Breslow menor o igual a 1mm fue el más frecuente, con el 100% en LMM (n=12), 74% en MMA (n=37), 88.88% en MMES (n=24); excepto el MMN donde el 42% de los pacientes presentaba un nivel de Breslow $>4\text{mm}$ (n=21), el 22% un Breslow de $>2-4\text{mm}$, (n=11) el 12% un Breslow de $>1-2\text{mm}$ (n=6) y un 24% un Breslow $<1\text{mm}$ (n=12).

En todos los subtipos de MM predominó un índice de mitosis $\leq 2/\text{mm}^2$. El índice de mitosis $>2/\text{mm}^2$ fue mayor en el MMN en un 26% (n=13), seguido del MMA en un 12% (n=6), el MMES en un 7.4% (n=2) y LMM sin índice mitótico mayor a 2. La presencia de úlcera se observó en el 0% del LMM, en el 20% de los MMA (n=10%), el 14.8% de los MMES (n=4) y en el 52% de los MMN (n=26). La presencia de invasión perineural se observó en el 0% de los LMM y MMES, en el 4% de los MMA (n=2) y en el 12% de los MMN (n=6). La presencia de invasión linfovascular se

observó en el 0% de los LMM y MMES, en el 6% de los MMA (n=3) y en el 26% de los MMN (n=13). El nivel de invasión de Clark predominó en el subtipo histológico de LMM fue el II en el 41.66% (n=5), en MMA el nivel I y IV en el 26% en cada grupo (n=13 en cada grupo), en MMES el nivel III en el 29.62% (n=8) y en MMN el nivel II en el 28% (n=14). (Tabla 2, Gráfica 5)

Respecto al tiempo de evolución, el LMM fue el de mayor retraso al diagnóstico, seguido por el MMA. Los subtipos MMES y MMN son los que más tempranamente se diagnosticaron. (Gráfica 6)

Comparación de los factores de mal pronóstico del Melanoma Acral vs Otros melanomas.

Se dividieron en dos grupos los subtipos, comparando los factores histopatológicos de mal pronósticos entre el MMA (n=50) y OMM cutáneo (n=93) que incluían al MMN, MMES, LMM y MMNE. Entre ambos grupos predominó el sexo masculino, 68% en el grupo de MMA y en un 54.8% en el grupo de OMM. El tiempo de retraso en su diagnóstico fue mayor en el grupo de MMA, con una media de tiempo de evolución de 75 meses contra 70 meses en el grupo de OMM. El segmento más afectado en el MMA fue miembros inferiores (Msls) en el 66% (n=33%) y en el grupo de OMM fue también Msls en un 36.6% (n=34). Se observó un nivel de Breslow bajo en ambos grupos, en el grupo de MMA predominó en Breslow <1mm en el 74% (n=37), seguido del Breslow >2-4mm con el 10% (n=5), y con 8% en Breslow >1-2mm y >4mm respectivamente. En el grupo de OMM se observó un predominio del nivel de Breslow <1 mm en el 55.9% (n=52), seguido del >4mm en el 23.7% (n=22), Breslow >2-4 mm en el 11.8% (n=11) y >1-2 mm en el 8.6% (n=8). Ambos grupos predominó el índice mitótico bajo, MMA 88% (n=44) y OMM en un 82.8% (n=77), (p 0.411). La presencia de úlcera fue mayor en el grupo de OMM en un 32.3% contra el 20% del MMA, (p=0.119). Se encontró mayor invasión perineural y linfovascular en el grupo de OMM, en un 14 y 14.7% respectivamente contra el 6 y 2.4% del grupo de MMA, (p= 0.149 y 0.032). El nivel de Clark que predominó en MMA fue el I y III y en el grupo de OMM fue el II, (p=0.961). (Tabla 3)

DISCUSIÓN

El MM es la neoplasia cutánea con mayor letalidad, ^(1,4) sin embargo, ésta es dependiente del estadio del tumor al momento del diagnóstico. Las últimas cifras obtenidas del INCAN existe un aumento del 300- 500% en los últimos años, estos datos corresponden a lo obtenido en este estudio donde se vió una tendencia a la alza de casos por año. ⁽⁷⁾ De acuerdo a la literatura en hispanos el MMA es el subtipo más frecuente. ⁽⁶⁾ En este estudio se observó que el 35% de los casos correspondía al MMA, seguido por el MMN en un 25.08%, LMM en un 18.5%, el MMES en un 13.9% y otros subtipos 6.5%.

Este estudio se enfocó en realizar una contribución para aclarar la controversia actual en la literatura acerca de si existe asociación del MMA con factores de mal pronóstico histopatológicos que se relaciona con una menor supervivencia. La supervivencia de los pacientes con MM es inversamente proporcional al estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico. ⁽²⁴⁾

La profundidad del tumor o Breslow, es el parámetro más relacionado con el pronóstico y es el valor predictivo más importante de supervivencia. Se observó que los MM con presencia de úlcera, tienen una supervivencia similar al siguiente estadio. ⁽²³⁾ En este estudio la presencia de úlcera fue mayor en el grupo de OMM en un 32.3% contra el 20% del MMA. Dentro del grupo OMM, el MMN fue el que presentó mayores casos con esta característica en un 52%.

El índice de mitosis es inversamente proporcional a la supervivencia, después del grosor del tumor es el predictor más importante. En este estudio se observó un índice de mitosis baja ($\leq 2/\text{mm}^2$) en todos los subtipos de MM. El grupo de MMA presentó un índice de mitosis alta en el 12% comparado con el 17.2% del grupo de OMM, dentro de este grupo el MMN fue el que mayores casos de índice mitótico alto presentó en un 26%.

La invasión linfovascular es el segundo predictor independiente de mayor valor para la positividad del ganglio centinela ⁽²³⁾. Se observó mayor número de casos positivos en el grupo de OMM, presente en el 14% (donde los mayores casos, el 26%, correspondía al MMN) contra el 2.4% observado en el grupo de MMA.

La invasión perineural se asocia a mayor riesgo de recurrencia local ⁽²³⁾. El mayor número de casos positivos en el grupo de OMM, en un 14% (Correspondiendo al 12% de casos al MMN) contra el 6% de casos positivos en el grupo de MMA.

El MM es tratable con cirugía en estadios localizados, con una supervivencia a 5 años del 98%. Este porcentaje disminuye si se diagnostica en estadios avanzados ⁽⁸⁾. Se observó mayor prevalencia de factores de mal pronóstico en el grupo de OMM, siendo el subtipo de MMN quien presentó más factores de mal pronóstico histopatológico. Seguido por el MMA.

De acuerdo con nuestro estudio estos dos subtipos histológicos son los más frecuentes en nuestra población, por lo que es indispensable su diagnóstico y tratamiento precoz. La media del retraso diagnóstico para cada grupo fue de 75 meses para el grupo MMA y de 70 meses para el grupo de OMM. Debido a este estudio se demuestra un retraso importante en la adecuada atención de nuestra población. Es urgente implementar medidas para disminuir este tiempo de evolución.

Como potencial limitante identificada, se presentó una muestra pequeña comparada con el número de casos total. Esto debido a los reportes histológicos incompletos que se excluyeron en el estudio. Es de suma importancia una adecuada evaluación y documentación de las características clínico-patológicas para el manejo adecuado del paciente con MM. Estos indicadores histológicos son considerados cada uno de forma independiente predictores de enfermedad invasora ⁽²²⁾. Otra limitante es la falta de documentación de defunciones por MM, dato importante para conocer realmente la sobrevida en nuestra población con diagnóstico de MM.

CONCLUSIÓN

El MM es el tumor maligno de la piel más agresivo, su letalidad depende del estadio del tumor al momento del diagnóstico. Por lo anterior las características histopatológicas de MM al momento del diagnóstico predicen la sobrevida del paciente. Según este estudio y otras literaturas en hispanos el MMN es el segundo subtipo histológico más frecuente en nuestra población y es el subtipo histológico que presenta peores factores pronósticos histopatológicos. Seguido del subtipo de MMA, que es el subtipo histológico más frecuente en nuestra población. Lo anterior es importante conocer, ya que a pesar de que el riesgo de su presentación es del 0,58% en hispanos comparado con el 2.6% en anglosajones ⁽⁸⁾, nuestra población presenta más riesgo de ser diagnosticado con un tumor de estadio más avanzado. Disminuyendo la sobrevida del paciente y aumentando los costos en el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calderón L, Peniche-Castellanos A, Fierro-Arias L, et al. Melanoma cutáneo : 12 años de experiencia. *Dermatol Rev Mex.* [Internet]. 2017 May [consultado el 11 de noviembre de 2021];61(3):179–89. Disponible en: <https://dermatologiarevistamexicana.org.mx/article/melanoma-cutaneo-12-anos-de-experiencia/>
2. Garbe C, Bauer J. Melanoma. En: Bologna JL, Shcaffer JV, Cerroni L, editores. *Dermatología.* 4ta ed. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 1989-2019.e1.
3. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics – Update 2019. *Eur J Cancer.* 2020 Feb;126:141–58. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.11.014
4. Garnett E, Townsend J, Steele B, et al. Characteristics, rates, and trends of melanoma incidence among Hispanics in the USA. *Cancer Causes Control.* 2016 May;27(5):647–59. DOI: 10.1007/s10552-016-0738-1
5. Lino-Silva LS, Zepeda-Najar C, Salcedo-Hernández RA, et al. Acral lentiginous melanoma: survival analysis of 715 cases. *J Cutan Med Surg.* 2019 Jan-Feb;23(1):38–43. DOI: 10.1177/1203475418800943
6. Lino-Silva LS, Domínguez-Rodríguez JA, Aguilar-Romero JM, et al. Melanoma in mexico: clinicopathologic features in a population with predominance of acral lentiginous subtype. *Ann Surg Oncol.* 2016 Dec;23(13):4189–94. DOI: 10.1245/s10434-016-5394-x
7. Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiology and risk factors of melanoma. *Surg Clin North Am.* 2020 Feb;100(1):1–12. DOI: 10.1016/j.suc.2019.09.005
8. Perez M. Skin cancer in hispanics in the United States. *J Drugs Dermatol.* [Internet]. 2019 Mar [consultado el 11 de noviembre de 2021];18(3):s117–20. Disponible en: <https://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961619S0117X>
9. Tas F, Erturk K. Histological lymphovascular invasion is associated with nodal involvement, recurrence, and survival in patients with cutaneous malignant melanoma. *Int J Dermatol.* 2017 Feb;56(2):166–70. DOI: 10.1111/ijd.13405
10. Káram-Orantes M, Toussaint-Caire S, Domínguez-Cherit J, et al. Características clínicas e histopatológicas del melanoma maligno en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González.” *Gac Med Mex.* [internet] 2008 [consultado el 11 de noviembre de 2021];144(3):219–23. Disponible en: https://anmm.org.mx/GMM/2008/n3/30_vol_144_n3.pdf

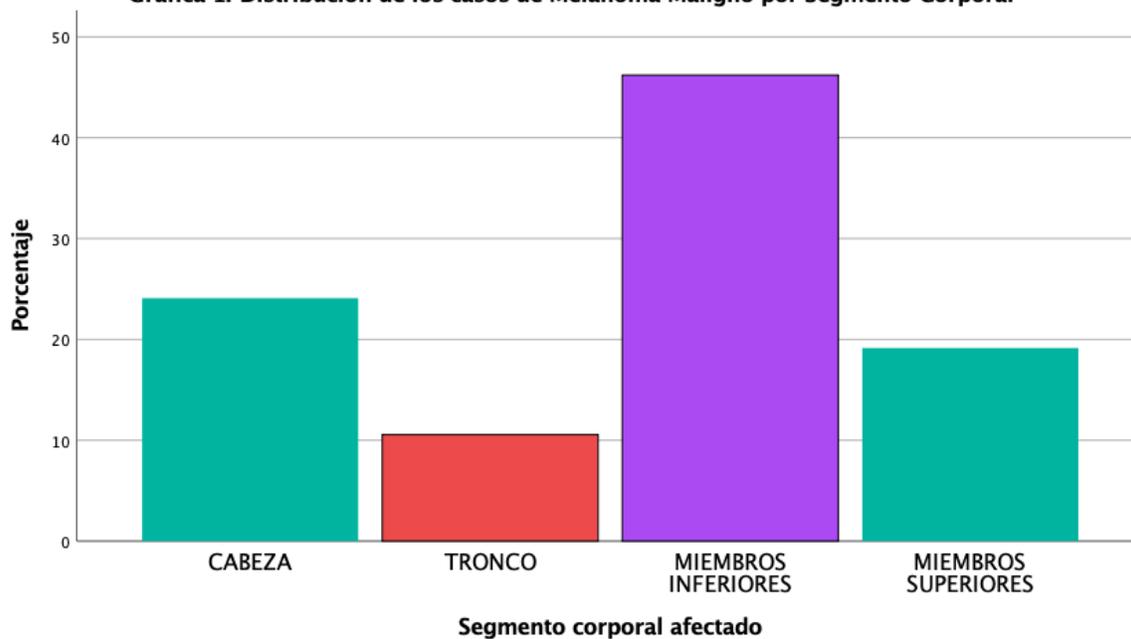
11. Bello DM, Chou JF, Panageas KS, et al. Prognosis of acral melanoma: a series of 281 patients. *Ann Surg Oncol*. 2013 Oct;20(11):3618–25. DOI: 10.1245/s10434-013-3089-0
12. Asgari MM, Shen L, Sokil MM, et al. Prognostic factors and survival in acral lentiginous melanoma. *Br J Dermatol*. 2017 Aug;177(2):428–35. DOI: 10.1111/bjd.15600
13. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature*. 2017;545(7653):175–80. DOI: 10.1038/nature22071
14. Teramoto Y, Keim U, Gesierich A, et al. Acral lentiginous melanoma: a skin cancer with unfavourable prognostic features. A study of the German central malignant melanoma registry (CMMR) in 2050 patients. *Br J Dermatol*. 2018 Feb;178(2):443–51. DOI: 10.1111/bjd.15803
15. Gordon LG, Brynes J, Baade PD, et al. Cost-effectiveness analysis of a skin awareness intervention for early detection of skin cancer targeting men older than 50 years. *Value Health*. 2017 Apr;20(4):593–601. DOI: 10.1016/j.jval.2016.12.017
16. Wada M, Ito T, Tsuji G, et al. Acral lentiginous melanoma versus other melanoma: a single-center analysis in Japan. *J Dermatol*. 2017 Aug;44(8):932–8. DOI: 10.1111/1346-8138.13834
17. Egger ME, McMasters KM, Callender GG, et al. Unique prognostic factors in acral lentiginous melanoma. *Am J Surg*. 2012 Dec;204(6):874–9. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2012.05.013
18. Howard MD, Xie C, Wee E, et al. Acral lentiginous melanoma: differences in survival compared with other subtypes. *Br J Dermatol*. 2020 Apr;182(4):1056–7. DOI: 10.1111/bjd.18620
19. Bañuls J. Strategies for reducing diagnostic delay in acral lentiginous melanoma. *Actas Dermosifiliogr*. 2018 Nov;109(9):764. DOI: 10.1016/j.ad.2018.07.006
20. Duarte CA, Flórez JP, López HG, et al. Survival of acral lentiginous melanoma in the National Cancer Institute of Colombia. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017 Mar;31(3):438–42. DOI: 10.1111/jdv.13913
21. Namikawa K, Aung PP, Gershenwald JE, et al. Clinical impact of ulceration width, lymphovascular invasion, microscopic satellitosis, perineural invasion, and mitotic rate in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: a retrospective observational study at a comprehensive. *Cancer Med*. 2018 Mar;7(3):583–93. DOI: 10.1002/cam4.1320

22. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009 Dec;27(36):6199–206. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4799
23. Trinidad CM, Torres-Cabala CA, Curry JL, et al. Update on eighth edition American Joint Committee on Cancer classification for cutaneous melanoma and overview of potential pitfalls in histological examination of staging parameters. *J Clin Pathol.* 2019 Apr;72(4):265–70. DOI: 10.1136/jclinpath-2018-205417
24. Brunssen A, Waldmann A, Eisemann N, et al. Impact of skin cancer screening and secondary prevention campaigns on skin cancer incidence and mortality: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Jan;76(1):129-39.e10. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.07.045
25. Moy P, Duncan L, Kraft S. Lymphatic invasion and angiotropism in primary cutaneous melanoma. *Lab Investig.* 2017;97(2):118–29. DOI: 10.1038/labinvest.2016.131
26. Ley General de Salud. Nueva Ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984. Última reforma publicada DOF 14-10-2021. [México]: Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf_mov/Ley_General_de_Salud.pdf
27. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del Expediente Clínico. México: Consejo de Salubridad General; 2012. Disponible en: <http://www.dof.gob.mx/normasOficiales/4909/SALUD/SALUD.html>

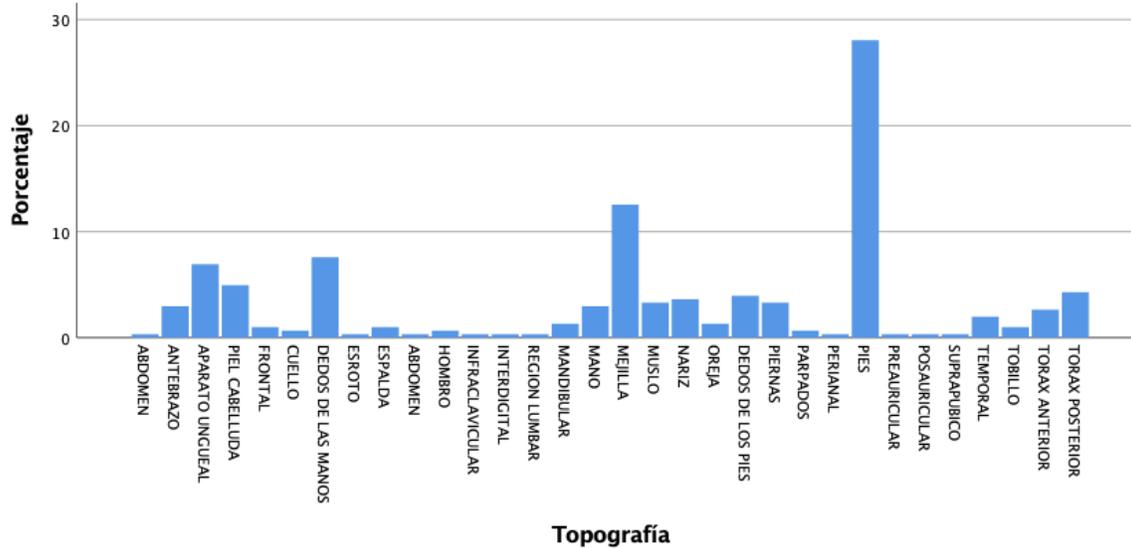
ANEXOS

Tabla 1. Características clínico-histopatológicas de los pacientes con melanoma maligno del Centro Médico Nacional La Raza desde 2012-2019.	
Población (n)	303
Sexo	
• Hombre	191 (63%)
• Mujer	112 (37%)
Edad (años)	67.6±14
Tiempo de evolución (meses)	2 (0-180)
Topografía	
• Cabeza	73 (24.1%)
• Tronco	32 (10%)
• Extremidades inferiores	140 (46.2%)
• Extremidades superiores	58 (19.1%)
Tipo histopatológico	
• Léntigo Maligno Melanoma	56 (18.5%)
• Melanoma Spitzoide	1 (0.3%)
• Melanoma Acral	107 (35%)
• Melanoma de Extensión Superficial	42 (13.9%)
• Melanoma metastásico	6 (2%)
• Melanoma Nodular	76 (25.08%)
• Melanoma no especificado	13 (4.2%)
Año de diagnóstico (casos/año)	
2012	24
2013	29
2014	41
2015	43
2016	30
2017	38
2018	57
2019	41
Los resultados se muestran en medias± desviación estándar, medianas y rangos intercuartiles (q1-q3), frecuencias con o sin porcentajes.	

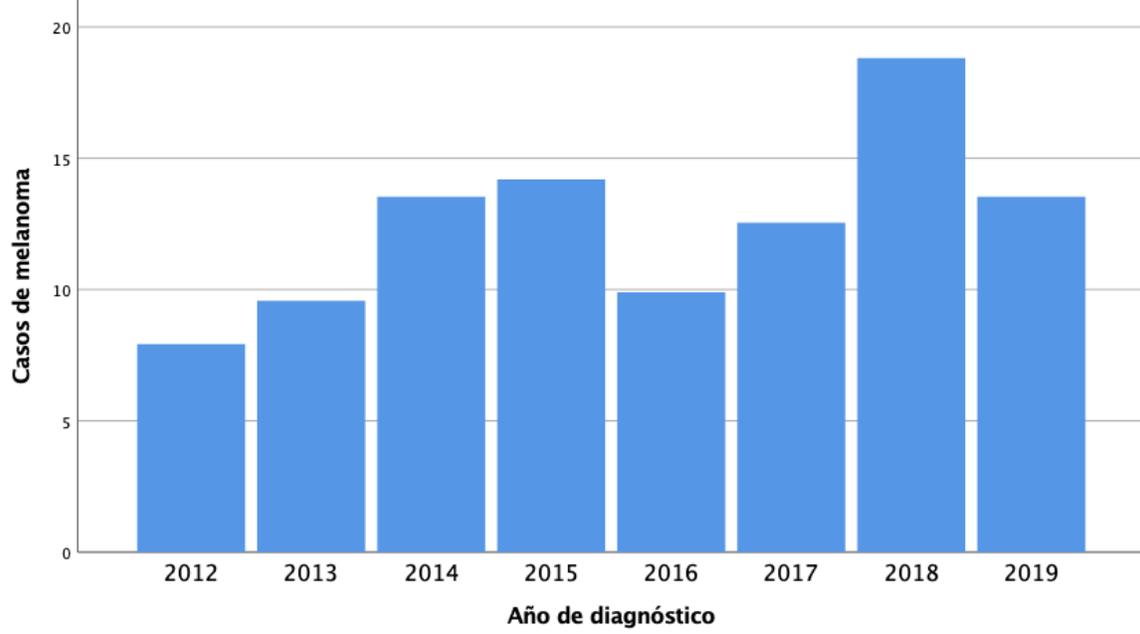
Gráfica 1. Distribución de los casos de Melanoma Maligno por Segmento Corporal



Gráfica 2. Distribución de los casos de Melanoma Maligno por sitio anatómico



Gráfica 3. Casos de diagnóstico del Melanoma Maligno en el CMN La Raza por año



Gráfica 4. Distribución del tipo Histológico de Melanoma Maligno

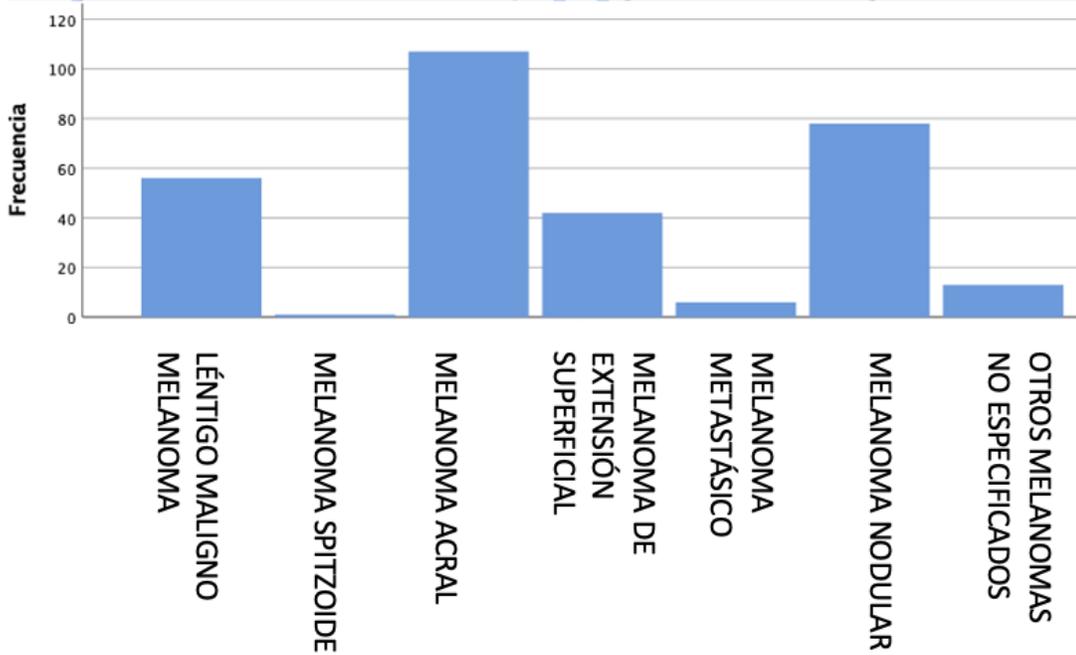
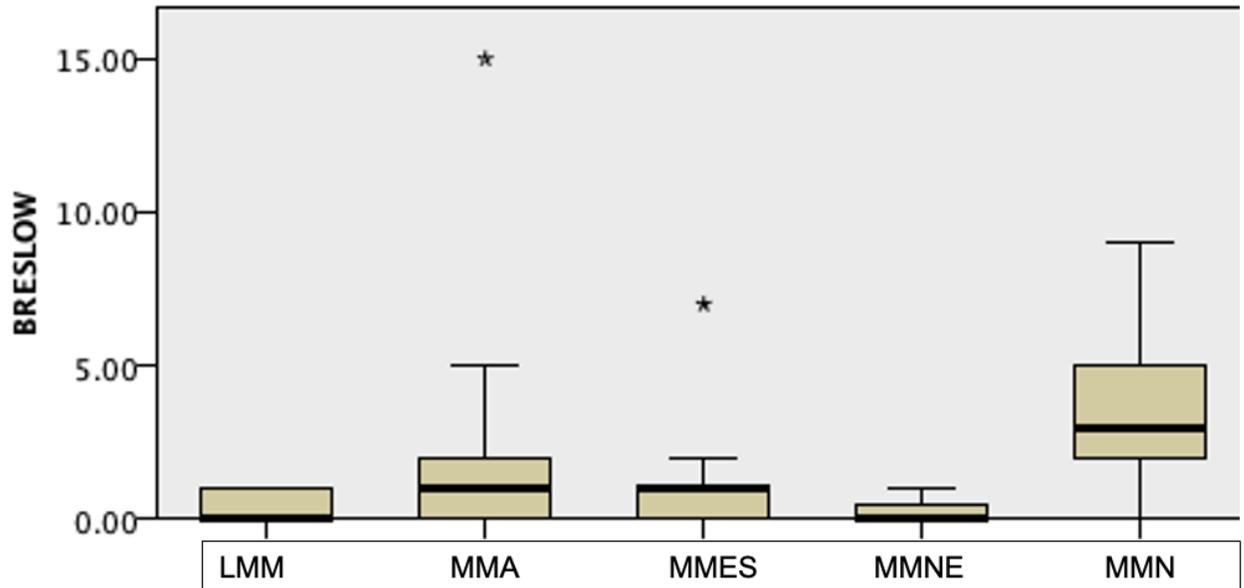
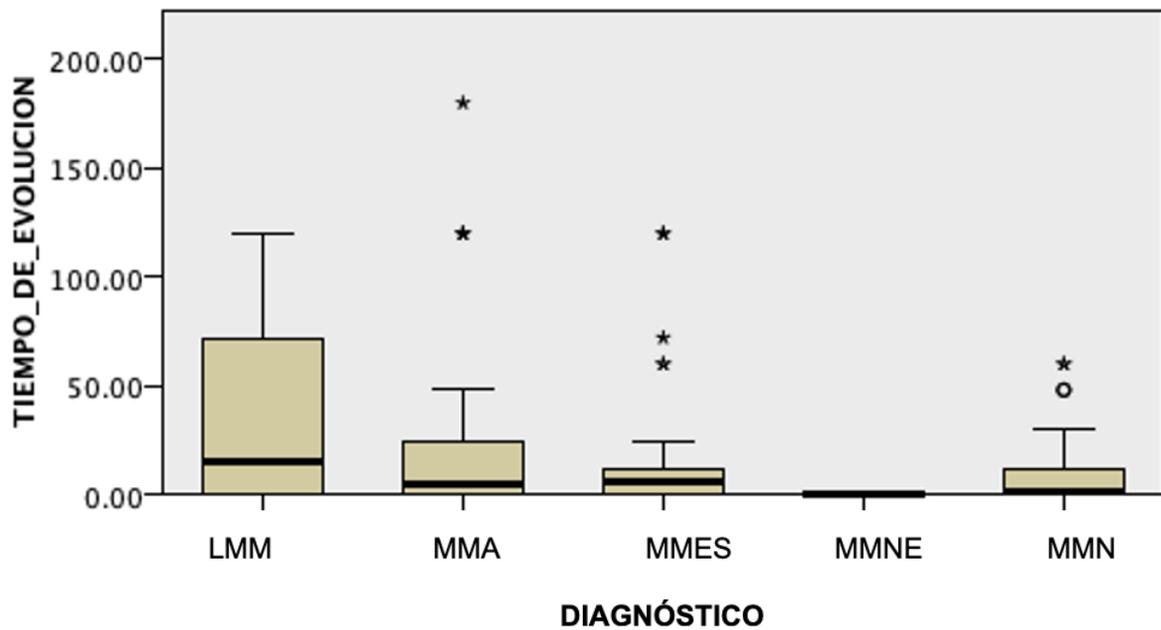


Tabla 2. Características clínicas y frecuencia de factores de mal pronóstico de los diferentes tipos de melanoma maligno.					
SUBTIPO	LMM (n=12)	MMA (n=50)	MMES (n=27)	MMN (n=50)	MMNE (n=4)
Sexo					
Hombre	9	34	16	25	1
Mujer	3	16	11	25	3
Segmento corporal					
Cabeza					
Tronco	8	1	5	10	1
Msls	2	0	8	9	1
MsSs	1	33	11	21	1
	1	16	3	10	1
Mediana del nivel Breslow	0 (0-1)	1 (0-2)	1 (0-1)	3 (2-5)	0 (0-0.5)
Nivel de Breslow					
</-1	12(100%)	37 (74%)	24 (88.88%)	12 (24%)	4 (100%)
>1-2	0	4 (8%)	2 (7.4%)	6 (12%)	0
>2-4	0	5 (10%)	0	11 (22%)	0
>4	0	4 (8%)	1 (3.7%)	21 (42%)	0
Índice mitótico					
≤2	12 (100%)	44 (88%)	25 (92.6%)	37 (74%)	3 (66.66%)
>2	0	6 (12%)	2 (7.4%)	13 (26%)	1 (33.33%)
Úlcera	0	10 (20%)	4(14.8%)	26 (52%)	0
Invasión perineural	0	2 (4%)	0	6 (12%)	0
Invasión vascular	0	3 (6%)	0	13 (26%)	0
Nivel de Clark					
I	2 (16.66%)	13 (26%)	6 (22.22%)	12 (24%)	1 (25%)
II	5 (41.66%)	12 (24%)	7 (25.92%)	14 (28%)	0
III	3 (25%)	13 (26%)	8 (29.62%)	8 (16%)	2 (50%)
IV	2 (16.66%)	9 (18%)	4 (14.81%)	12 (24%)	1 (25%)
V	0	3 (6%)	2 (7.4%)	4 (8%)	0
LMM: Léntigo Maligno Melanoma. MMA: Melanoma Acral. MMES: Melanoma de extensión superficial. MMN: Melanoma Nodular. MMNE: Melanoma No Especificado. Msls: Miembros inferiores. MsSs: Miembros Superiores.					

Gráfica 5. Nivel de Breslow de acuerdo cada subtipo de MM



Gráfica 6. Tiempo de evolución de acuerdo cada subtipo de MM



□

Tabla 3. Comparación de los factores de mal pronóstico del Melanoma Acral vs Otros melanomas.			
Variables	Melanoma Acral (n=50)	Otros melanomas (n=93)	<i>p</i>
Sexo			
Hombre	34 (68%)	51 (54.8%)	0.126
Mujer	16 (32%)	42 (45.2%)	
Tiempo de evolución	75	70	0.364
Topografía			
Cabeza	1 (2%)	24 (25.8%)	0.000
Tronco	0	20 (21.5%)	
Msls	33 (66%)	34 (36.6%)	
MsSs	16 (32%)	15 (16.1%)	
Índice de Mitosis			
≤2	44 (88%)	77 (82.8%)	0.411
>2	6 (12%)	16 (17.2%)	
Nivel de Breslow	61	78	0.021
</-1	37 (74%)	52 (55.9%)	0.102
>1-2	4 (8%)	8 (8.6%)	
>2-4	5 (10%)	11 (11.8%)	
>4	4 (8%)	22 (23.7%)	
Úlcera	10 (20%)	30 (32.3%)	0.119
Invasión perineural	3 (6%)	13 (14%)	0.149
Invasión vascular	1 (2.4%)	15 (14.7%)	0.032
Clark	13 (26%)	21 (22.6%)	0.961
I	12 (24%)	26 (28%)	
II	13 (26%)	21 (22.6%)	
III	9 (18%)	19 (20.4%)	
IV	3 (6%)	6 (6.5%)	
V			
Los resultados se muestran en rangos medios, frecuencias y porcentajes. Msls: Miembros inferiores. MsSs: Miembros superiores.			