

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS
"DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ"
SANTA CLARA, VILLA CLARA

VARIABLES PRONÓSTICAS EN EL MELANOMA MALIGNO

Por:

Lic. Tamara Baldomir Mesa¹, Dr. Rafael Castillo García², MSc. Marisabel García Gutiérrez³ y MSc. Tomás Castellanos de la Nuez⁴

1. Especialista de I Grado en Histología. Dpto. Histoembriología. Instructora. ISCM-VC. e-mail: tamarabm@iscm.vcl.sld.cu
2. Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Dpto. de Anatomía Patológica. Hospital Universitario "Dr. Celestino Hernández Robau" Santa Clara. Villa Clara. Asistente. ISCM-VC.
3. Especialista de II Grado en Histología. Máster en Medicina Natural y Tradicional. Dpto de Especialización. Profesora Auxiliar. e-mail: Marisabelgg@iscm.vcl.sld.cu
4. Licenciado en Bioquímica. Máster en Ciencias. Facultad de Estomatología. Profesor Titular. ISCM-VC. e-mail: Tomasen@iscm.vcl.sld.cu

Resumen

Se realizó un estudio longitudinal descriptivo retrospectivo del melanoma maligno, y para ello se revisaron 46 biopsias recibidas en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital "Dr. Celestino Hernández Robau", entre enero de 2002 a septiembre de 2007; con el objetivo de identificar variables pronósticas en su diagnóstico histopatológico. Las variables analizadas fueron: el índice de Breslow, la invasión perivascular, la ulceración y el infiltrado inflamatorio. La invasión perivascular, la ulceración y el infiltrado inflamatorio mostraron una relación directa con la invasión tumoral (niveles de Breslow).

Descriptor DeCS

MELANOMA/diagnóstico
NEOPLASMAS CUTANEOS/diagnóstico

Subject headings:

MELANOMA/diagnosis
SKIN NEOPLASMS/diagnosis

Introducción

La primera publicación moderna sobre un paciente con melanoma se debe a John Hunter, en 1787. Las vías anatómicas de diseminación, su extensión linfática y centrífuga fueron descritas en 1907 por Willian Sampson Hendley^{1,2}.

Esta neoplasia maligna se origina de los melanocitos epidérmicos, dérmicos o del epitelio de las mucosas bucal y anogenital, el esófago, las meninges y los ojos. Afecta la piel en un 90 %, los ojos (8 %) y las mucosas (1 %), donde produce neoformación pigmentada o no, plana o exofítica, que es curable durante la etapa inicial; pero sin tratamiento adecuado, es de rápido avance y establece metástasis linfáticas y hematógenas que ocasionan una mortalidad alta^{3,4}.

En la progresión del melanoma maligno, han sido identificados diversos factores: índice de Breslow, índice mitótico, ulceración, respuesta inflamatoria, invasión perivascular y perineural, presencia de fibrosis, entre otros. Los niveles de Breslow (medida cuantitativa del grosor del tumor) permiten valorar la cantidad de neoplasia invasora, por lo que predicen más exactamente el

comportamiento subsiguiente del melanoma maligno. La ulceración del tumor es un factor desfavorable que se asocia con la formación de nódulos y con el crecimiento vertical; su presencia contribuye a la aparición de metástasis regional en estadios avanzados. La respuesta inflamatoria, aunque variable en su distribución e intensidad, es un indicador de buen pronóstico; lo contrario de la invasión perivascular y perineural³⁻⁷. La American Joint Cancer Commission utiliza un sistema de clasificación que permite determinar los estadios clínicos, mediante la utilización de datos clínicos e histológicos: las características del tumor (espesor y existencia o no de ulceración), la presencia y número de ganglios afectados, y las características de estos (micrometástasis o macrometástasis)⁸.

La evolución de esta neoplasia es imprevisible, por lo que la integración de diversas variables empleadas en su diagnóstico histopatológico puede contribuir a predecirla.

Métodos

Se realizó un estudio longitudinal descriptivo retrospectivo del melanoma maligno, y para ello se revisaron 46 biopsias, las cuales constituyeron nuestra muestra de estudio; estas fueron recibidas en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario "Dr. Celestino Hernández Robau", de Santa Clara, provincia de Villa Clara, entre enero de 2002 y septiembre de 2007.

Las variables analizadas fueron:

La clasificación de Breslow: es la medida cuantitativa del grosor del tumor, empleada y actualizada por la American Joint Cancer Commission⁸, para determinar el estadio en que se encuentra la lesión.

El melanoma *in situ* no se mide. Nivel I: menor o igual a 1 mm; nivel II: de 1,01 a 2 mm; nivel III: 2,01 a 4 mm; nivel IV: mayor de 4 mm. Las mediciones se realizaron con el ocular milimetrado, el objetivo de 10x y el ocular de 10x.

Invasión perivascular: células tumorales que infiltran los vasos sanguíneos. Se determinó si estaba presente o no. Presencia: existían células tumorales que infiltraban los vasos sanguíneos. Ausencia: no había células tumorales que infiltraran la pared vascular.

Ulceración: solución de continuidad de la piel que muestra pérdida completa de la epidermis, y en ocasiones de partes de la dermis, e incluso la grasa subcutánea. Se identificó su presencia (existía pérdida completa de la epidermis, en ocasiones de partes de la dermis, e incluso la grasa subcutánea); ausencia (no se visualizaban soluciones de continuidad del tejido).

Infiltrado inflamatorio: Se distribuyó según la cantidad y distribución del infiltrado inflamatorio en el crecimiento tumoral en: ligero: si se limitaba al espacio perivascular; moderado: si ocultaba las papilas dérmicas de forma individual; severo: si rebasaba las papilas dérmicas o existía reacción gigantocelular o cuerpo extraño.

Los datos se almacenaron en un fichero SPSS, versión 11.0 para Windows. La información se analizó estadísticamente y se utilizaron frecuencias absolutas y por cientos; se empleó la prueba no paramétrica de Chi cuadrado de Pearson, con nivel de significación estadística del 1 % y 5 %.

Resultados

En la tabla, se registraron las variables invasión perivascular y ulceración, relacionadas con los niveles de Breslow. Se observó invasión perivascular en el 45,6 % y ulceración en el 56,5 %; la invasión perivascular prevaleció en los niveles III y IV, al igual que la ulceración. Al aplicar la prueba de Chi cuadrado de Pearson, para relacionar ambas variables, se obtuvo alta significación estadística ($p \leq 0,000$).

Tabla Comportamiento de la invasión perivascular y la ulceración, según los niveles de Breslow, en el melanoma maligno.

Invasión perivascular	Niveles de Breslow								Total	
	I		II		III		IV			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Ausente	7	15,2	14	30,4	4	8,7	-	-	25	54,3
Presente	-	-	1	2,2	7	15,2	13	28,3	21	45,7
Ulceración Ausente	7	15,2	11	23,9	2	4,3	-	-	20	43,4
Presente	-	-	4	8,7	9	19,6	13	28,3	26	56,6

Fuente: Datos obtenidos del análisis aplicado a las biopsias estudiadas.
 $p = 0,000$ ($p < 0,00$)

La figura muestra el comportamiento del infiltrado inflamatorio según los niveles de Breslow. El infiltrado inflamatorio en el grupo severo fue marcadamente significativo en los niveles I y II; en el nivel IV, predominó un leve infiltrado inflamatorio.

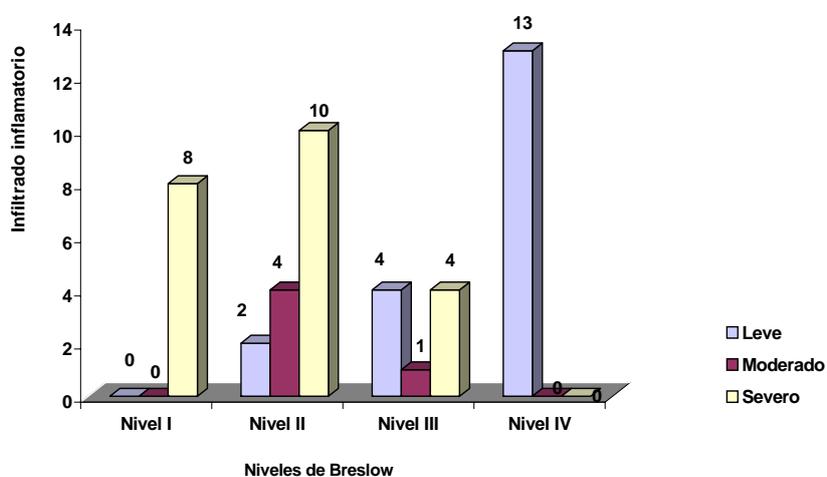


Figura Distribución del infiltrado inflamatorio, según los niveles de Breslow, en el melanoma maligno.

Discusión

En cuanto a la invasión perivascular, los resultados de nuestro estudio coinciden con los de otros autores^{9,10} que relacionan esta variable con la invasión tumoral.

La invasión vascular es un indicador de mal pronóstico, y establece metástasis hematógenas que inducen una mortalidad alta. Se está investigando la utilidad de marcadores pronósticos en el estudio del melanoma maligno, como la detección de la enzima tirosinasa en sangre periférica, para determinar la presencia del tumor en los ganglios, o enfermedad diseminada^{10,11}.

La ulceración es una característica de lesiones malignas, la cual puede ser más o menos extensa. En una revisión de 30 casos con melanoma maligno y con metástasis comprobadas, los autores encontraron focos de ulceración en todas las lesiones¹²; no obstante, los melanomas nodulares son los que más la presentan, y es menos frecuente en los extensivos superficiales y en los lentigo malignos^{9,13}.

A la definición de Spatz y colaboradores sobre la presencia de ulceración, se le han sumado otras características: defecto epidérmico de todo su espesor, que incluye la ausencia del estrato córneo de la capa basal; la evidencia de respuesta del huésped, como el depósito de fibrina y de neutrófilos, unido a un adelgazamiento o hiperplasia reactiva de la epidermis circundante¹⁰.

El mecanismo de ulceración puede estar relacionado con una disminución del riego sanguíneo, por la rápida expansión tumoral a la dermis o por rotura de la epidermis debida a su infiltración por células neoplásicas⁹. Llama la atención en nuestro estudio que la invasión perivascular y la ulceración tuvieron un estimado muy similar, pues coincide el mismo número de casos en el primero y el último nivel de Breslow.

La ulceración es un factor predictivo importante en el estadio III. La tasa de supervivencia a los tres años es de 20 %, comparada con el 35 % en los melanomas no ulcerados; asimismo, tienen mejor pronóstico aquellos pacientes con lesiones no ulceradas, y niveles de Breslow menores de 1,5 mm¹⁴.

Estos resultados se corresponden con algunos trabajos consultados, en los cuales los melanomas extensivos superficiales muestran un intenso infiltrado inflamatorio¹⁵, mientras que en otros no se ha detectado correlación significativa¹⁰. Según Clark⁹, la intensidad del infiltrado linfocitario en el interior del tumor se correlaciona significativamente con un mayor período libre de metástasis y con mayor supervivencia. En una casuística de 777 casos, la supervivencia de cinco años para pacientes con infiltrado linfocitario activo en fase de crecimiento vertical fue de 77 %, 53 % con respuesta poco activa, y un 37 % con respuesta nula. Figueroa y colaboradores no encontraron respuesta linfoide hospedero-tumor en más del 50 % de todos los pacientes con metástasis en el estudio microscópico¹⁶.

La capacidad de un tumor maligno para producir metástasis parece depender, tanto de la agresividad intrínseca del tumor como de la intensidad de la respuesta inmunitaria contra él. A mayor capacidad del sistema inmunitario, más intensa es la reacción inflamatoria para combatir la neoplasia^{9,17}.

Los melanomas malignos muestran grados variables de infiltrado linfocitario, principalmente en la fase radial de crecimiento, que puede aparecer alrededor de los vasos del plexo superficial o formando una "faja" en la dermis papilar. Cuando la lesión alcanza la fase de crecimiento vertical, la densidad del infiltrado inflamatorio tiende a disminuir, y puede estar limitada a la periferia del tumor; menos frecuentemente, los linfocitos pueden penetrar entre las células neoplásicas (infiltrado intratumoral). El infiltrado inflamatorio está compuesto principalmente por linfocitos T, con predominio de células T-helper, sobre las T-citotóxicas y macrófagos; en algunos, se han presentado poblaciones puras de células plasmáticas en lesiones en fase vertical y ulceradas⁹.

Algunos autores recomiendan medir el área del infiltrado inflamatorio, como un parámetro accesorio al de Breslow; el área de este, en la base del tumor, tiene valor pronóstico en el melanoma maligno cutáneo, con grosor entre 1 y 2,50 mm¹⁸.

Summary

A retrospective descriptive and longitudinal study about malignant melanoma was carried out. In this case 46 biopsies were received and studied at the Pathological Anatomy Service in the "Dr.

Celestino Hernández Robau” Hospital in the period from January to September, 2007. The objective was to identify predictor variables once the histopathological diagnosis be done. The variables we analyzed were: the Breslow index, perivascular invasion, ulceration, and inflammatory infiltrate. Perivascular invasion, ulceration, and inflammatory infiltrate variables showed a direct link with the tumor invasion (Breslow levels).

Referencias bibliográficas

1. Langley R, Barahill R, Mihm M, Fitzpatrick T, Sober A. Neoplasms: cutaneous melanoma. In: Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen F, Goldsmith LA, Katz S. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6^{ta} ed. New York: Mc Graw-Hill; 2003. p. 917-47.
2. Febner Bosch MI. Fisiopatología de las lesiones lineales nevoides. En: España Alonso A, Quintanilla Gutiérrez E. Fisiopatología de las enfermedades cutáneas II. Madrid: Aula Médica; 2000. p. 341-64.
3. Murphy GF, Mihm MC. La piel. En: Cotran RS, Kumar V, Tucker C. Robbins patología estructural y funcional. 6^{ta} ed. Madrid: Mc Graw-Hill; 2000. p.1215-8.
4. Arenas R. Melanoma maligno. En: Atlas Dermatología: Diagnóstico y tratamiento. 3^{ra} ed. México: Mc Graw Hill-Interamericana; 2005. p. 600-4.
5. Martín Zurro A, Cano Pérez JF. Dermatología básica. En: Atención primaria: conceptos, organización y práctica clínica. 5^{ta} ed. Madrid: Elsevier; 2003. p. 1456-91.
6. Harrist Terrence J, Schapiro Brian, Quinn Timothy R, Clark Wallece. The Skin. In: Pathology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincot-Raven Publishers; 1999. p. 1277-88.
7. American Cancer Society. Melanoma: guías de Tratamiento para los pacientes. Estados Unidos: ACS; 2002.
8. Brown PP, French L, Sauratt JH. Sate of the art in Melanoma Diagnosis. Rev Med Suisse. 2005 Apr 20;(16):1086.
9. Veronese LA, Alencar ME. Criterios anatomopatológicos para melanoma maligno cutáneo: analise cualitativa da sua eficácia e revisão da literatura. J Bras Patol Med Lab. 2004;40(2):31-43.
10. Martínez González MS. Melanoma maligno cutáneo. Estudio de características morfológicas e inmunohistoquímicas del tumor primario predictivas de metástasis en ganglio centinela [tesis] Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2007.
11. Lowitt HM, Lowitt-Ryan M. Nevo atípico familiar-melanoma. De la prensa médica extranjera-dermatología. Rev Cubana Med. 2005;36(2):27-133.
12. Mc Dermott NC. Identification of vertical growth phase in malignant melanoma. Am J Clin Pathol. 2004;110;753-7.
13. Balch CM. New TNM melanoma staging System: linking biology and natural history to clinical outcomes. Semin Surg Oncol. 2003;21(1):43-52.
14. Martínez Said H, Toussent Lane S, Gutiérrez L, Orozco Topete RI, León E. Manejo de la lesión primaria por melanoma cutáneo. Gaceta INC [serie en Internet]. 2005 [citado 12 Sept 2007];4(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://www.smco.org.mcx/gaceta/sup_05/9.pdf
15. Granter SR, Mckee PH, Calonge E, Mihn MC, Busan K. Melanoma associated with blue nevus and melanoma mimicking cellular blue nevus. Am J Surg Pathol. 2004;25(3):316-23.
16. Figueroa AJ, Amigó de Quesada M, Cruz Mojarrieta JC, Franco Odio S, Salazar Rodríguez S, Jiménez Galainena J, et al. Melanoma maligno cutáneo. Comportamiento de algunas variables pronósticas en 111 pacientes [monografía en Internet]. La Habana: INOR; 2004. Disponible en: <http://www.uninet.edu/conganat/IIICVHAP/posters/074/MELANOMA.htm>
17. Monserrat A. Kumiura. Nevus displásico: gradación de la atipia y correlación de la atipia con marcadores de proliferación y de migración celular [tesis]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2001.
18. Eddy DJ. Historial posters: summaries of Posters. Br J Dermatol. 2003;142(564):57-8.