

## MELANOMA MALIGNO CUTANEO. ALGUNOS FACTORES PRONOSTICOS DE INTERES

*Dr: Alejandro Yuri Joan Figueroa<sup>1</sup>, Dra: Amnia Díaz Anaya<sup>2</sup>, Dr: Alexis Fuentes Peláez<sup>3</sup>, Dra: Lourdes Jiménez Mendes.<sup>4</sup>*

### RESUMEN

Se realiza un estudio para analizar 157 pacientes con diagnóstico de melanoma maligno cutáneo en el período comprendido desde 1993 hasta 2001, con el objetivo de determinar el valor predictivo independiente y supervivencia entre 3 y 5 años de los factores pronósticos clínico-patológicos más importantes en cada etapa según estadio. Las variables pronósticas relacionadas con la enfermedad localizada (etapa I y II) fueron: espesor de Breslow (P: 0.000), índice mitótico (P: 0.004) y nivel de Clark (P: 0.04). Entre las relacionadas con la enfermedad regional (etapa III) el número de ganglios linfáticos comprometidos fue la de mayor frecuencia (P: 0.000), mientras que la más importante en la etapa IV fue metástasis visceral a distancia (P: 0.003). La supervivencia fue descendiendo según avanzaba la etapa patológica de la enfermedad. Se concluye que en nuestra serie los factores pronósticos independientes más destacados fueron: índice de Breslow, número de nódulos linfáticos regionales comprometidos y metástasis viscerales a distancia.

*Palabras clave:* MELANOMA/patología; MELANOMA/epidemiología.

### INTRODUCCION

El pronóstico de un paciente con melanoma maligno cutáneo (MMC) depende de un número de variables, y, entre ellas, la más importante en la lesión primaria es el índice de Breslow o espesor en milímetros del tumor, aunque también existen otros parámetros como son: ulceración, nivel de Clark, subtipo histológico, índice mitótico, respuesta inflamatoria hospedero-tumor,

---

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Anatomía Patológica.

<sup>2</sup> Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Hospital Clínico Quirúrgico "Calixto García Iniguez"

<sup>3</sup> Especialista de II Grado en Anatomía Patológica.

<sup>4</sup> Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Hospital Clínico Quirúrgico 10 de Octubre.

regresión tumoral, tipo de célula neoplásica predominante, edad, sexo y localización del tumor, que pueden representar algún grado de influencia en el pronóstico. Por más de 25 años la importancia relativa de estas variables ha estado sujeta a muchos análisis y se emplean técnicas estadísticas cada vez más sofisticadas.

En 1967, Walker y Duncan, introdujeron el método de análisis multivariable, que Cox<sup>1</sup> perfeccionó en 1973, al introducir el modelo de regresión de riesgo proporcional. Comenzados en la década del 70, y continuados hasta la fecha actual, ambos modelos son usados en los estudios de riesgo en pacientes con MMC, señalándose la importancia de cada variable según la etapa evolutiva de la enfermedad, papel relativo e interdependencia con el resto de las otras.

A pesar de esto, al estudiar este tópico se encuentra una marcada discrepancia entre los distintos centros de referencia que se han dedicado a este tema y, aunque es casi unánime que el espesor tumoral es el principal determinante pronóstico en la lesión primaria, en la mayoría de los estudios hay inconstancia en el valor predictivo independiente del resto de las variables.<sup>2</sup>

Balch y colaboradores<sup>3</sup>, empleando el modelo de regresión de riesgo proporcional de Cox<sup>1</sup>, analizaron los factores de riesgo en la supervivencia de 17 600 pacientes procedentes de las mayores series del mundo, con las que crearon la mayor base de datos disponible en MMC.

## **METODO**

Se realiza un estudio dirigido a la búsqueda de diferentes variables de riesgo en melanoma maligno cutáneo en un período de 8 años (1993-2001), en 157 pacientes con dicha afección, con el objetivo de determinar el valor predictivo independiente y supervivencia entre 3 y 5 años de los factores pronósticos clínico-patológicos más importantes en cada etapa según estadio.

La información se obtuvo de los archivos de historias clínicas y boletas de solicitud de biopsias de anatomía patológica del INOR. Se excluyeron todos aquellos pacientes cuyas lesiones fueron extirpadas con margen quirúrgico insuficiente, se aplicaron medios no quirúrgicos de tratamiento, el seguimiento clínico fue incompleto o la causa de la muerte no ocurrió debida al curso irreversible de la enfermedad.

Fueron estudiadas las variables siguientes: espesor de Breslow, índice mitótico, nivel de Clark, ulceración, respuesta inflamatoria hospedero-tumoral, número de ganglios linfáticos comprometidos, clasificación histológica empleada según el Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los EEUU (AFIP)<sup>4</sup>, metástasis visceral a distancia según Balch<sup>5</sup>, carga tumoral intramodal, edad, sexo y localización anatómica de la lesión.

La información obtenida se almacenó en una base de datos realizada en Microsoft Excel. Para determinar el valor predictivo independiente de cada variable se aplicó el modelo de regresión de riesgo proporcional de Cox utilizando el sistema SPSS para Windows; según su valor de significación realizamos curvas de supervivencia en 3 y 5 años utilizando el método de Kaplan-Meier comparado con el Test de Log-Rank. Finalmente se analizó el comportamiento de la supervivencia por estadios patológicos en igual período de tiempo, y curvas de supervivencia empleando el mismo método.

Se ilustran tablas con los resultados, se emiten conclusiones y recomendaciones.

## **RESULTADOS Y DISCUSION**

En el período estudiado se diagnosticaron 345 pacientes portadores de MMC y sólo 157 casos cumplieron con los criterios de inclusión en nuestra investigación.

Las variables pronósticas independientes relacionadas con estadio I y II de la enfermedad fueron: índice de Breslow (P: 0.000), índice mitótico (P: 0.004) y nivel de Clark (P: 0.04). El primero de ellos constituyó, además, un factor de riesgo en la supervivencia global, y, las dos siguientes fueron predictoras en la transición de la enfermedad localizada hacia la diseminación regional (etapa III). (Tabla 1). La supervivencia fue inversamente proporcional al espesor de Breslow, siendo las más bajas en lesiones mayores de 4 mm de grosor (71.6 y 43.5 % entre 3 y 5 años, respectivamente).

Entre las variables de riesgo relacionadas con estadio III la de mayor peso fue el número de ganglios linfáticos regionales invadidos, con un valor de significación de P: 0.000, similar al índice de Breslow; observándose como la supervivencia disminuía a medida que aumentaba el número de ganglios

metastáticos, ocupando la subcategoría N3, el peor pronóstico, con una supervivencia a los 3 y 5 años de 57.8 y 23.6 %, respectivamente.

Las metástasis a distancias quedaron como el parámetro de mayor significación estadística (P: 0.003) en la etapa IV cuando se compara con otras variables importantes de la enfermedad loco-regional o de la lesión primaria, con una supervivencia significativamente mayor en pacientes con metástasis no viscerales (48 %) que los que la tuvieron (26 %), y una supervivencia ligeramente más reducida para los casos que presentaron compromiso pulmonar (20 %) que para el resto de las localizaciones viscerales (28.5 %).

La supervivencia mantuvo una curva descendente a medida que se incrementaba la etapa patológica de la enfermedad, encontrándose las más prolongadas para el estadio IA con el 97.1 y 90 %, a los 3 y 5 años, respectivamente; las más bajas se encontraron en la etapa IV con el 63.4 y 32.6 %, en iguales períodos de tiempo (Gráfico 1).

El índice de Breslow constituye uno de los factores de riesgos aislados más poderosos, lo cual se encuentra fundamentado por la mayoría de los trabajos tanto en grandes como pequeñas series, que lo validan como un parámetro de supervivencia global.<sup>6-10</sup>

En nuestro estudio se encontró un incremento progresivo en la mortalidad según aumentaba el espesor de la lesión, coincidiendo plenamente con la bibliografía consultada, la que atribuye una relación directamente proporcional entre el riesgo de recurrencia local y/o metástasis a distancia con el grosor del tumor. Sin embargo, algunos autores limitan su importancia pronóstica al estadio I y II<sup>11-14</sup> y, en raros casos, los melanomas finos ( $\leq 1\text{mm}$ ) han presentado metástasis regional<sup>7,15</sup>; algo que no se pudo comprobar en esta serie.

El rango mitótico del componente dérmico en la fase de crecimiento vertical del tumor tiene una correlación inversamente proporcional con la supervivencia, constituyendo un parámetro estadístico independiente de supervivencia global en muchos análisis multivariados.<sup>2,7,13</sup>

Clark y colegas<sup>16</sup> registraron una supervivencia en 8 años del 95 % en pacientes con tumores que no tenían mitosis, el 79.4 % en lesiones con menos de 6 mitosis/mm<sup>2</sup> y del 38.2 % en casos con más de 6 mitosis/mm.<sup>2</sup>

En nuestro trabajo este indicador quedó en cuarto lugar (P: 0.004), precedido por el índice de Breslow, el número de ganglios regionales afectados y las metástasis a distancia, quedando su valor predictivo limitado a la enfermedad localizada (estadío I y II), como lo señalan algunos autores<sup>9,12,17</sup>, con una supervivencia del 54 y 48 % para 3 y 5 años, respectivamente, para los casos con índice mitótico grado III.

La supervivencia decrece cuando la profundidad del tumor se incrementa y lesiones que alcanzan un nivel IV de Clark, independientemente del espesor de Breslow, se asocian a un pronóstico más pobre.<sup>18,19</sup> Este parámetro tradicionalmente considerado un indicador pronóstico independiente de supervivencia global<sup>7,10,15,20</sup> está siendo desplazado cada día más por el índice de Breslow por la relativa subjetividad que lleva medir los planos histológicos de la piel comparado con la objetiva mensuración del otro método<sup>7,10,11,20,21</sup>, y en la actualidad, su valor pronóstico está subordinado a lesiones  $\leq 1\text{mm}$ .<sup>3,10,11</sup> Esta variable obtuvo la menor significación estadística con las supervivencias más bajas en el nivel IV con el 78.9 y 50.8 %, a los 3 y 5 años.

Tanto el número de ganglios como la carga tumoral intranodal (macrometástasis y micrometástasis) constituyen potentes indicadores predictivos de la etapa III: a mayor número de ganglios regionales afectados menor supervivencia.<sup>2,7,10,11,22</sup>

En la serie de Balch de 8 500 pacientes el rango de supervivencia a 10 años fue del 40 % para pacientes con un ganglio comprometido, disminuyó al 26 % para los que tenían entre 2 a 4 ganglios y al 15 % para los que tenían 5 ó más ganglios metastásicos.<sup>6</sup> Desde los últimos 15 años se presta gran atención a la presencia de micrometástasis como un indicador pronóstico.<sup>2,10,11,22,23</sup>

En nuestro medio no se realiza la técnica de ganglio centinela para determinar su presencia, pero aún así, en 2 casos se registraron micrometástasis como un hallazgo de biopsia en linfadenectomía profiláctica. Esta subcategoría no evidenció importancia en esta casuística, sobre todo si se toma en cuenta el número de pacientes y su favorable evolución.

Los factores de riesgo más importantes para los pacientes con enfermedad metastásica a distancia (estadío IV) son el número<sup>5</sup> y los órganos comprometidos por el proceso, correspondiendo a las metástasis viscerales el pronóstico más sombrío<sup>2,5,10,11</sup>, reportando las estadísticas un intervalo medio

de supervivencia entre el 23.6 y 9.5 %, a los 3 y 5 años (promedio de vida entre 6 y 18 meses).<sup>3</sup>

En una casuística numerosa de pacientes la supervivencia estuvo inversamente relacionada con el número de sitios metastásicos y los casos con una metástasis distante tuvieron una media de 7 meses, aquellos con 2 sitios llegaron a 4 meses, y los que mostraron 3 o más sitios sólo vivieron aproximadamente 2 meses.<sup>5</sup> Aunque el número de metástasis por paciente no constituyó para nosotros un indicador de peso, se evidenció que la supervivencia fue significativamente mayor en pacientes con metástasis no viscerales y ligeramente más reducida en los casos que presentaron compromiso pulmonar con relación al resto de las metástasis viscerales, contrario a lo descrito en otros trabajos.<sup>3,11</sup>

## CONCLUSIONES

Concluimos que los factores de riesgo con un alto valor predictivo independiente de supervivencia global fueron, según las etapas patológicas de la enfermedad: índice de Breslow, número de ganglios linfáticos regionales invadidos y metástasis a distancia, lo cual confirma el criterio mundialmente reconocido para estas variables.

En las etapas I y II, el rango mitótico tumoral y el nivel de Clark cobraron alguna significación estadística aunque sin ninguna influencia en las etapas más avanzadas.

Otros factores pronósticos como: edad, sexo, localización de la lesión primaria, ulceración, respuesta inflamatoria hospedero-tumoral, subtipo histológico, satelitosis y metástasis en tránsito, no constituyeron variables de riesgo independientes.

Finalmente, las metástasis pulmonares mostraron una supervivencia ligeramente menor que el resto de las metástasis viscerales, contrario a los resultados de otros autores.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cox DR. Regression model and life tables (with discussion). *J Stat Soc (B)*. 1972;34:187-220.
2. Azzola MF, Shaw MH, Thompson JF. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 2003;97:1447-52.
3. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ. Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. *J Clin Oncol*. 2001;19:3635-3648.
4. Elder DE, Murphy GF. Atlas of tumor pathology. Melanocytic tumor of the skin. 3<sup>ed</sup>. Washington :AFIP; 1990.p. 103-163.
5. Balch CM, Soong SJ, Murad TM. A multifactor analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). *J Clin Oncol*. 1983;1(2):126-134.
6. Balch CM, Soong SJ, Shaw HM. An analysis of prognostics factors in 8500 patients with cutaneous melanoma. En: Balch Cm, Houghton AN, Milton GW, Sober AJ, Soong SJ, editors. *Cutaneous Melanoma*. 2<sup>ed</sup>. Philadelphia: Lippincott; 1992.p. 165-187.
7. Iftikhar A. Malignant Melanoma: Prognostic Indicators. *May Clin Proc*. 1997;72:356-361.
8. Messaris GE, Konstadoulakis MM, Ricaniadis N. Prognostic variables for patients with stage III malignant melanoma. *Eur J Surg*. 2000; 166(3):233-9.
9. Scolyer RA, Shaw HM, Thompson JF. Interobserver reproducibility of histopathologic prognostic variables in primary cutaneous melanoma. *Dermatology*. 2004; 209(1):5-12.
10. Crowson AN, Magro CM, Mihm MC. Pronosticators of melanoma, the melanoma report and the sentinel lymph node. *Modern Pathology*. 2006;19:571-587.
11. Homsí J, Kashani-Sabet M, Messina JL. Cutaneous melanoma: prognostic factors. *Cancer Control*. 2005;12(4):223-9.
12. Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R. Prognostic factors in localized invasive cutaneous melanoma: high value of mitotic rate, vascular invasion and microscopic satellitosis. *Melanoma Res*. 2005;15(3):169-77.
13. Barnhill RL, Katzen J, Spatz A. The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol*. 2005;32(4):268-73.

14. Nagore Enguidanos E, Oliver Martinez V, Botella Estrada R. Prognostic factors of localized malignant melanoma: study of 639 patients. *Med Clin (Barc)*. 2005;124(10):374-5.
15. Massi D, Franchi A, Santucci M. Prognostic factors in thin cutaneous malignant melanoma. *Pathologica*. 2002;94(6):282-9.
16. Clark WH, Elder DE, Guerry D. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer*. 1989;81:1893-1904.
17. Francken AB, Shaw HM, Thompson JF. The prognostic importance of tumor mitotic rate confirmed in 1317 patients with primary cutaneous melanoma and long follow-up. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(4):426-33.
18. Milo Y, Tamir G, Robinpour M. Epidemiology and prognostic factors in cutaneous malignant melanoma. *Harefuah*. 1995;128(12):745-51,824.
19. Ralph L, Corsetti, Heidi M. Thin less or equal level III and IV melanomas are higher risk lesions for regional failure and warrant sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2000;7(6):201-204.
20. Ilmonen S, Kariniemi AL, Vlaykova. Prognostic value of tumour vascularity in primary melanoma. *Melanoma Res*. 1999;9(3):273-8.
21. Marghoab AA, Koenig K, Bittencourt FV. Breslow thickness and Clark level in melanoma: Support for including level in pathology reports and in American Joint Committee on Cancer Staging. *Cancer*. 2000;88(3):589-595.
22. Bevilacqua RG, Coit DG, Rogatko A. Axillary's dissection in melanoma. Prognostic variables in node-positive patients. *Ann Surg*. 1990;212(2):125-31.
23. Yee VS, Thompson J, McKinnon JG. Outcome in 846 cutaneous melanoma patients from a single center after a negative sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(6):429-39.

**TABLA 1. ANALISIS DE REGRESION DE COX PARA 97 PACIENTES CON MMC. ETAPAS I Y II.**

<b>VARIABLES</b>	<b>B</b>	<b>SE</b>	<b>X<sup>2</sup> Wald</b>	<b>df</b>	<b>P sig.</b>	<b>Exp(B)</b>
Edad	0.117	0.171	0.467	1	0.495	1.124
Sexo	0.272	0.361	0.568	1	0.451	1.312
Localización	0.192	0.149	1.664	1	0.197	1.212
Breslow	1.323	0.297	19,814	1	0.000	3.754
Clark	- 0.451	0.228	3.905	1	0.048	0.637
Ulceración	- 0.003	0.409	0.000	1	0.994	0.997
Indice mitótico	0.707	0.244	8.359	1	0.004	2.028
Subtipo histológico	0.232	0.180	1.665	1	0.197	1.261
Respuesta linfocitaria	0.175	0.234	0.559	1	0.455	1.191

*B: Coeficiente de la ecuación.*

*SE: Error standard.*

*X<sup>2</sup>: Wald: Chi Cuadrado.*

*df: Grado de libertad.*

*P sig: Error, significación < 0.05.*

*Exp (B): Exponencial del coeficiente de la ecuación.*

**GRÁFICO 1. CURVA DE SUPERVIVENCIA SEGÚN ETAPAS PATOLÓGICAS DEL TNM para MMC. INOR. 1993 - 2001.**

