

Caracterización clínica e histopatológica de melanomas malignos de piel

(Biopsy-based clinical and histopathological characterization of cutaneous malignant melanoma)

Lindsay Chacón-Garita y Manuel Moreira-Carvajal

Resumen

Antecedentes: la incidencia del melanoma cutáneo ha venido en aumento en las últimas décadas, convirtiéndose en causa importante de muerte a nivel mundial. El objetivo es determinar la incidencia y caracterizar los melanomas con base en los resultados de las biopsias del Servicio de Patología del Hospital San Rafael de Alajuela.

Métodos: se realizó la revisión histopatológica de cada una de las biopsias diagnosticadas como melanoma maligno de piel, con tinciones de hematoxilina y eosina, en el periodo comprendido de enero de 2009 a diciembre de 2012, para determinar sus características histopatológicas. Se obtuvieron frecuencias simples de todas las variables y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas.

Resultados: se diagnosticó en este periodo un total de 28 melanomas malignos de piel, 16 corresponden a pacientes de sexo masculino. La edad promedio de presentación es 57,0 años y las localizaciones más frecuentes fueron espalda y cara. El melanoma de extensión superficial fue el tipo histológico predominante. En 15 de los casos se encontró invasión de tipo vertical. El 21,1% de los casos presentó un nivel de Clark III, y el grosor de Breslow varió en un rango de 0,20mm a 8,00mm. La morfología celular predominante fue la epiteloide. Otras variables histopatológicas como conteo mitótico, invasión vascular, ulceración o invasión perineural, fueron menos encontradas.

Conclusiones: el melanoma maligno se presenta predominantemente en pacientes de sexo masculino, en la quinta década de la vida, principalmente en la espalda y la cara. El tipo histológico más frecuente es el melanoma maligno de extensión superficial.

Descriptor: melanoma maligno, piel, biopsia, factores pronósticos.

Abstract

Background: The incidence of cutaneous melanoma has increased in recent decades, becoming a major cause of death worldwide. The objective was to characterize melanomas histologically and to determine the incidence based on the results of the biopsies of the Pathology Department of the *San Rafael de Alajuela* Hospital.

Methods: We conducted a review of each of the biopsies diagnosed as cutaneous melanoma with hematoxylin and eosin from January 2009 until December 2012 to determine their histological features. Simple frequencies were obtained for all variables and measures of central tendency and dispersion for the qualitative variables.

Results: A total of 28 cutaneous malignant melanomas were diagnosed, of which 16 occurred in male patients. The average age at presentation was 57.0 years and the most frequent location was

Trabajo realizado en el Servicio de Anatomía Patológica Hospital San Rafael de Alajuela

Afiliación de los autores: Servicio de Anatomía Patológica Hospital San Rafael de Alajuela

✉ lindchg@yahoo.com

Fuentes de apoyo: no

the back and face. The superficial spreading melanoma is the predominant histologic type. In 15 cases, vertical invasion was found. In 21.1% of the cases the patients had Clark level III and Breslow thickness ranged from 0.20 to 8.00 mm. The predominant type was epithelioid cell morphology. Other histopathological variables such as mitotic count, vascular invasion, perineural invasion or ulceration were less frequently found.

Conclusions: Malignant melanoma occurs predominantly in male patients in their fifth decade of life; mainly in back and face. The most common histological type was superficial spreading melanoma.

Keywords: malignant melanoma, skin, biopsy, prognostic factors.

Fecha recibido: 19 de agosto de 2013

Fecha aceptado: 6 de febrero de 2014

El melanoma maligno (MM) es un tumor que ha impactado de forma significativa a la sociedad. Alrededor del mundo, 200.000 personas fueron diagnosticadas con melanoma, el cual ocasiona más de 40.000 muertes anuales.¹ Actualmente, en los Estados Unidos representa un 4% y un 5% de todas las neoplasias malignas nuevas diagnosticadas. Durante 2010 ocupó el sexto y séptimo lugares de neoplasias nuevas diagnosticadas en mujeres y hombres, respectivamente.

Se considera que la tasa de crecimiento en el diagnóstico de esta neoplasia es del 4% al 6%, por año. El número estimado de casos nuevos anuales sobrepasa los 68.000.² En los Estados Unidos se reporta un aumento de un 600% en el diagnóstico de melanoma maligno, del año 1950 al 2000.³ En el pasado se consideró que alrededor de un 2% de las personas que nacen cada año desarrollarían un melanoma maligno a lo largo de su vida.¹ La mortalidad por MM se encuentra, en los Estados Unidos, entre las 10 primeras causas de mortalidad asociadas a cáncer, para un aproximado de 8.700 muertes anuales.²

Aunque la mayoría de los pacientes tiene enfermedad localizada, muchos presentan metástasis al momento del diagnóstico, y una gran mayoría fallecerá por causas asociadas al melanoma.^{1,3} Clínicamente, algunos autores han descrito que la fase de crecimiento radial (preinvasiva) puede tener un periodo de evolución de 10 a 15 años, y para cuando se ha alcanzado la fase de crecimiento vertical (invasora), la lesión clínicamente llega a medir al menos de 4 a 6 cm.⁴

El diagnóstico preciso mediante un análisis histopatológico adecuado, es esencial para el manejo clínico.² El reporte de parámetros histopatológicos específicos, es un componente crítico en el diagnóstico, y define la realización de ganglio centinela y estadiaje. Se ha descrito parámetros histopatológicos pronósticos de reporte obligatorio, como: subtipo histológico, nivel de Clark, grosor de Breslow, presencia o no de fase de crecimiento radial y vertical, presencia de úlcera, mitosis, invasión vascular, invasión perineural, satelitosis, infiltrado linfocítico y presencia o no de un nevus asociado.

A pesar de los avances en la medicina y el progreso en las investigaciones sobre aberraciones genéticas en MM, las aplicaciones clínicas son limitadas y ha sido difícil definir un blanco específico que haya probado ser realmente útil en

el tratamiento del melanoma. Por eso la importancia de la detección temprana de estas neoplasias melanocíticas.⁵

El objetivo del estudio es determinar la incidencia y caracterizar los melanomas con base en los resultados de las biopsias del Servicio de Patología del Hospital San Rafael de Alajuela.

Métodos

Se realizó la revisión histopatológica de cada una de las biopsias diagnosticadas como melanomas malignos de piel, con tinciones de hematoxilina y eosina, comprendidas en el periodo del 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2012, del Servicio de Patología del Hospital San Rafael de Alajuela. Uno de los casos ameritó el uso de técnicas de inmunohistoquímica, específicamente los anticuerpos S100, HMB45 y Melan A.

Se obtuvo frecuencias simples de todas las variables y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas.

Las variables clínicas estudiadas fueron: edad, sexo y topografía. Las variables histopatológicas estudiadas fueron: tipo histológico, presencia de crecimiento radial, presencia de crecimiento vertical, nivel de Clark, grosor de Breslow, morfología celular, conteo mitótico, presencia de invasión vascular, infiltrado inflamatorio, nevus asociado, ulceración, invasión perineural y presencia de satelitosis microscópicas.

Los criterios de inclusión fueron todas las biopsias de piel diagnosticadas con melanoma maligno en el periodo del 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2012. Se excluyen resultados de biopsias neoplásicas de tipo no melanocíticas, o lesiones melanocíticas benignas.

Resultados

En el Hospital San Rafael de Alajuela se diagnosticó, durante un periodo de 4 años, 28 MM. (Figura 1).

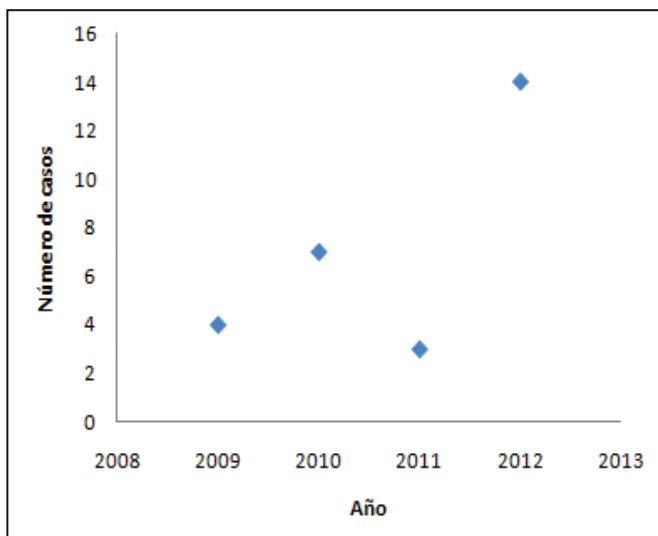


Figura 1. Incidencia de los MM con base en reportes de biopsias. Servicio de Patología. HSRA, enero 2009 - diciembre 2012
En general, la incidencia de melanomas ha presentado un aumento significativo, con una leve disminución hacia 2011 y un marcado ascenso en 2012.

Los rangos de edad variaron desde los 29 hasta los 94 años, para una edad promedio de 57,0 años. Con respecto al sexo hubo un predominio en el masculino, para un total de 16. La topografía de las lesiones se muestra en la Figura 2 y los datos histopatológicos en la 3.

De la totalidad de los casos estudiados, 6 (21,1% (I.C.95% 9,2 – 39,3) presentaron únicamente fase de crecimiento radial, correspondiendo a melanomas *in situ*. De ellos, 3 son de tipo extensión superficial *in situ* y 3 de tipo léntigo maligno *in situ*. Además, 7 (25% (I.C.95% 11,6 – 43,3) no presentaron fase de crecimiento radial, 6 de los cuales son los de tipo nodular y el otro corresponde al desmoplásico.

Con respecto al nivel de Clark, 11 de los casos presentaron un nivel de Clark III; 6 (21,1% (I.C.95% 9,2 – 39,3), Clark I; 5, Clark II, y 3 (10,7% (I.C.95% 2,8 – 26,4) y 3 casos para cada uno de los niveles IV y V.

El grosor de Breslow de los melanomas invasores varió desde los 0,20mm hasta los 8,00mm de profundidad.

Del total de los casos, 25 (89,3% I.C.95% 73,5 – 97,2) presentaron una morfología celular epiteliode, y 3 (10,7% (I.C.95% 2,8 – 26,4) mostraron una mezcla de células epitelioides y fusiformes.

Se realizó conteo mitótico en todos los casos. En 10 (35,7% I.C.95% 19,8 – 54,5) de ellos se detectó la presencia de mitosis. De la totalidad, 2 casos (7,1 % (I.C.95% 1,2 – 21,6) tuvieron una mitosis en 1 mm,² y hubo 8 casos con conteo mitótico de entre 2 y 5 mitosis. En el resto de los casos el conteo mitótico fue de 0.

Únicamente uno de los casos (3,2% I.C.95% 0,17 – 16,4) presentó invasión vascular. En 13 de ellos (48,4 % I.C.95% 28,8 – 64,8) se identificó la presencia de infiltrado inflamatorio

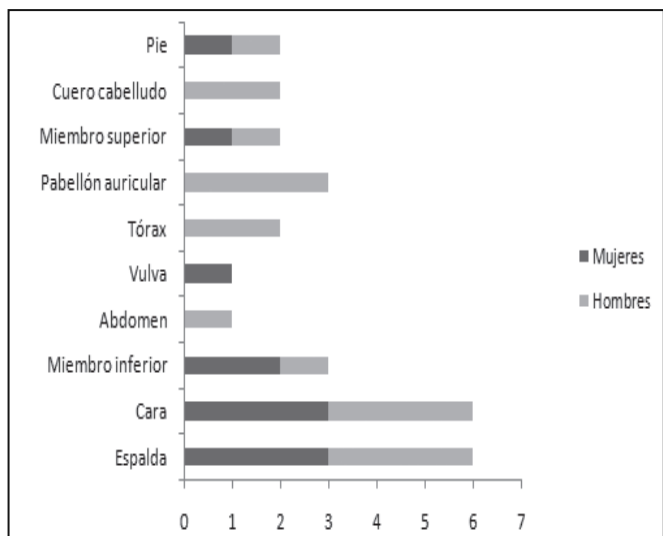


Figura 2. Distribución topográfica, por sexo, de los MM con base en reporte de biopsias. Servicio de Patología. HSRA, enero 2009 - diciembre 2012
Predominan los tumores localizados en la cara y la espalda, en proporciones iguales para hombres y mujeres.

linfocítico intratumoral activo. El resto no presentó infiltrado linfocítico.

Dos de los casos (7,1 % I.C.95% 1,2 – 21,6) estudiados mostraron un melanoma maligno originado en un nevus melanocítico displásico, y 7 (25 % (I.C.95% 11,6 – 43,3) presentaron ulceración, sin embargo solo 2 de ellos tenían una úlcera mayor a 6mm de diámetro.

Se identificó la presencia de invasión perineural en el único melanoma de tipo desmoplásico reportado en el estudio (3,2% I.C.95% 0,17 – 16,4).

No se identificó satelitosis microscópica ni regresión, en ninguno de los casos estudiados.

Discusión

La mayoría de la bibliografía mundial describe el diagnóstico de esta neoplasia en la quinta década de la vida. Algunos estudios han revelado que pacientes mayores de 65 años tienen un peor pronóstico. Sin embargo, otros no han podido confirmar la importancia pronóstica de la edad.⁶ Wolfgang y colaboradores reportaron edades en un rango de 9 a 92 años, con un promedio de edad de 56 años.⁷ Otros autores reportan en sus series una edad promedio de 56 años.⁸ Por lo tanto, la población del estudio es comparable con la mundial.

Es bien conocido que el melanoma muestra una mayor incidencia en el sexo masculino (3:2), asociada a que los pacientes masculinos tiene una mayor mortalidad y una mayor detección de metástasis al diagnóstico, probablemente por el diagnóstico tardío.^{2,8}

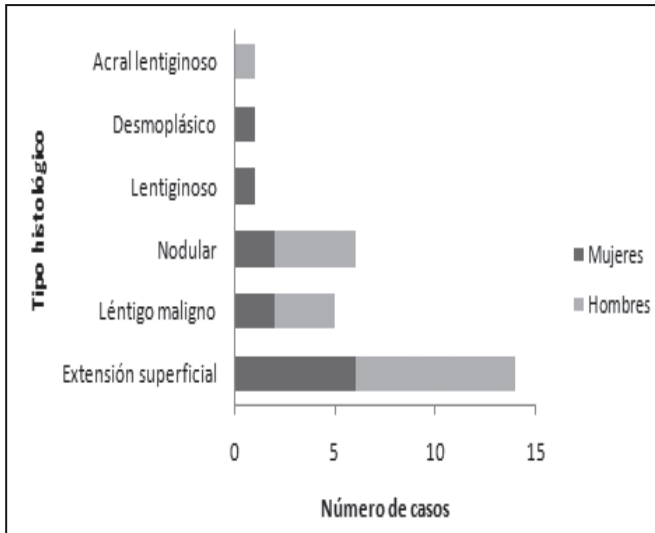


Figura 3. Distribución, según tipo histológico, de los MM con base en reportes de biopsias. Servicio de Patología. HSRA, enero 2009 - diciembre 2012
El tipo histológico predominante es el melanoma de extensión superficial, seguido por el tipo nodular y léntigo maligno, respectivamente.

En el pasado otras series describieron un predominio del sexo femenino.⁹ En algunas se describió predominio del sexo femenino en el melanoma de tipo extensión superficial y del sexo masculino en el nodular.¹⁰

Por otro lado, con respecto a la topografía, típicamente la bibliografía describe un franco predominio de los melanomas localizados en espalda, cabeza y cuello, en el sexo masculino,² tal y como se evidenció en el estudio.

Con respecto al diagnóstico histopatológico, se ha descrito en la bibliografía mundial el reporte obligatorio de diferentes parámetros histopatológicos en los melanomas. La importancia de estos parámetros radica en que muchos han probado tener una importancia pronóstica significativa.³

Con respecto al patrón morfológico, por la sobreposición de un tipo con otro, se ha considerado que no tiene significancia pronóstica.

Debido a la variabilidad interobservador que existe en el nivel de Clark, este parámetro ha perdido validez y no se recomienda como un factor pronóstico.³ Se desarrolló entonces un método con una menor variabilidad interobservador, y se utiliza la clasificación de Breslow. Hoy es considerado el factor pronóstico más importante del comportamiento biológico.²

La morfología celular se usa como un parámetro práctico, sobre todo para la búsqueda de metástasis en ganglios. El conteo mitótico se considera un útil factor pronóstico, independiente en melanomas cutáneos.¹¹ A mayor cantidad de mitosis, peor pronóstico.³

Otras variables, como la invasión vascular o perineural, han sido consideradas un factor fundamental para el desarrollo de metástasis.³

La respuesta inmunitaria ha sido asociada a un mejor pronóstico. El rol del nevus melanocítico displásico está bien asociado al desarrollo de melanoma, pero su correlación con el pronóstico aún se discute.⁶

La ulceración en los melanomas se define como la ausencia histopatológica de una epidermis intacta sobre el área donde se localiza el melanoma.¹³ Se considera un factor pronóstico independiente asociado a la sobrevida del paciente. La ulceración se asume como un factor pronóstico adverso.^{12,13} Además, tiene una importante correlación con el grosor tumoral.¹⁴ A pesar de que se ha considerado un factor de mal pronóstico, sobre todo si es mayor a 6mm de diámetro, algunos autores reportan que la extensión de la úlcera tiene un significado biológico incierto.¹⁵

Todas las variables abordadas y descritas se relacionan con el pronóstico. El estudio ha permitido conocer con detalle esas características clínicas e histopatológicas. Sin embargo, es limitado para medir la asociación de estos factores pronósticos con la sobrevida del paciente, debido a que el periodo en estudio no supera los 4 años. Se espera, en un lapso de 4 años, efectuar el análisis retrospectivo de estos pacientes y asociar las variables descritas con la sobrevida de los sujetos.

Conflicto de interés: no existe ningún conflicto de interés, dado que es un estudio que se realiza como parte del trabajo cotidiano que de forma prospectiva ayudará en el manejo de especímenes quirúrgicos y en el tratamiento de los pacientes.

Agradecimientos: a la Dra. Jeannette Solano González, Médico Asistente de Patología del Hospital México, por sus contribuciones críticas en el diagnóstico de algunos de los casos reportados en el estudio.

Referencias

1. Duncan, M. The Classification of Cutaneous Melanoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009; 23:501-513.
2. Mc Kee P. *Pathology of the skin*. 4th edition. Boston USA. 2012:1221-1266.
3. Ivan D, Prieto V. An Update on Reporting Histopathologic Prognostic Factors in Melanoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:825-829.
4. Vicenti J, Mc Govern M, Artinc Jr, Christanbea C, Booth C, Clark J et al. The classification of Malignant Melanoma and its histologic reporting. *Cancer* December 1973;32:1446-1457.
5. Meltzer P. Genetic Diversity in Melanoma. *N Engl J Med* 2005;353;20:2104-2107.
6. Niezabitowski A, Czajewski K, Rys J, Kruczak A, Gruchala A, Wasilewska A et al. Prognostic Evaluation of Cutaneous Malignant Melanoma: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study. *J Surg Oncology* 1999;70:150-160.
7. Weyers W, Euler M. Diaz-Cascajo C, Bonczkowitz M. Classification of Cutaneous Malignant Melanoma. A Reassessment of Histopathologic Criteria for the Distinction of Different Types. *Cancer* 1999;86:288-299.

8. Keefe M, Mackie R. The relationship between risk of death from clinical stage I cutaneous melanoma and thickness of primary tumour: no evidence for steps in risk. *Br. J. Cancer* 1991;64:598-602.
9. C. Schmoeckel, O Braun-Falco. Prognostic Index in Malignant Melanoma. *Arch Dermatol* 1978;114:871-873.
10. Wallace H, Clark, Jr, Lynn F, Evelina A, Bernardino, and Martin C. The Histogenesis and Biologic Behavior of Primary Human Malignant Melanomas of the Skin. *Cancer research* 1969;29:705-726.
11. Azzola M, Shaw, Thompson J, Soong S, Scolyer R, Watson G *et al*. Tumor Mitotic Rate Is a More Powerful Prognostic Indicator than Ulceration in Patients with Primary Cutaneous Melanoma. *Cancer* 2003;97:1488-1498.
12. Balch C, Buzaid A, Soong S, Atkins M, Cascinelli N, Coit D, *et al*. New TNM Melanoma Staging System: Linking Biology and Natural History to Clinical Outcomes. *Surg Onc* 2003;21:43-52.
13. Balch C, Wilkerson J, Murad T, Soongs S, Ingalls A, Maddox W. The Prognostic Significance of Ulceration of Cutaneous Melanoma. *Cancer* 1980;45:3012-3017.
14. Hacene K, Le Doussal V, Brunet M, *et al*. Prognostic Index for Clinical Stage I Cutaneous Malignant Melanoma. *Cancer Res* 1983;43:2991-2996.
15. Sarpa G, Reinke K, Shaikh L, Leong S, Miller J, Sagebiel R, and Kashani-Sabet M. Prognostic Significance of Extent of Ulceration in Primary Cutaneous Melanoma. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1396-1400.