



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA, MANAGUA
UNAN – MANAGUA
Facultad de Medicina

Hospital Escuela Roberto Calderón

Informe Final de investigación

Para optar al título de Médico Especialista en Patología

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADO A RECURRENCIA DE MELANOMA EN
PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL ESCUELA ROBERTO
CALDERON. MANAGUA. ENERO 2014 A DICIEMBRE 2017.”**

Autor:

Dra. Karina Osorno.
Médico Residente de III año de Patología.

Tutor:

Dra. Jenny Méndez.
Médico Especialista en Patología
Hospital Escuela Roberto Calderón

Asesor Metodológico:

Dr. Eladio Meléndez MSSR
Responsable Dpto. de Epidemiología.

HAJN Granada.

Managua 2018.

Opinión del tutor

Aunque está descrito que la frecuencia de melanoma es mayor en zonas como Nueva Zelanda, Australia y Europa; de acuerdo a la OMS, se estima que cada año se producen en el mundo 132 000 casos de melanoma maligno y mueren aproximadamente 66 000 personas por causa de éste y otros tipos de cáncer de piel. Se estima que en los últimos 30 años la tasa de incidencia anual de melanoma se ha duplicado en los Estados Unidos. (who.int/mediacentre)

Según el Abordaje Diagnóstico de Melanoma Maligno del Instituto Mexicano del Seguro Social (México) La Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) reporta que en México es evidente el aumento de esta neoplasia casi 500% en los últimos años. Ocupa el tercer lugar entre los cánceres de la piel con un 14.1%

El melanoma es una neoplasia altamente agresiva y con alta tasa de mortalidad, condición que puede ser evaluada tomando en cuenta variables clínicas y patológicas que al mismo tiempo nos permiten determinar el riesgo de recurrencia de la neoplasia y por supuesto tienen estrecha relación con la supervivencia de los pacientes.

Es necesario y al mismo tiempo relevante conocer estas variables en la institución donde laboramos ya que no existe evidencia local sobre recurrencia en melanoma.

Dra. Jenny Méndez.

Médico Especialista en Patología

RESUMEN

El cáncer de piel es la forma más frecuente de neoplasia maligna a nivel mundial. De todas las lesiones conocida en la piel casi el 2.0% es producto de melanoma. El riesgo durante la vida de adquirir un melanoma in situ o invasivo se ha incrementado de forma notable en los últimos años. La mayoría de las recurrencias son detectadas por los pacientes ya que no hay un método clínico que lo determine.

Se realizó un estudio para determinar los factores de riesgo asociado a recurrencia de melanoma en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Roberto Calderón de Managua en el periodo de enero 2014 a diciembre 2017. Donde se conocía que del total de los pacientes registrado en el servicio de patología fueron en el periodo de estudio 20 casos y se comparó por cada uno 2 controles pacientes que no tuvieron recurrencia. El instrumento que se utilizó para recolección de la información fue construido de manera inédito para investigar, las características como edad y sexo, la descripción del tipo de la lesión y las características del melanoma. La información fue introducida en una de base computarizada en el SPSS 21.0 para Windows. Para establecer la relación significativa se utilizó la prueba estadística de Chi Cuadrado con un valor de $\alpha=0.05$ y se utilizó OR y el Intervalo de Confianza.

Los resultados demuestran El total de pacientes incluidos en el estudio, el 33.3% (20) demostró recurrencia, el grupo de edad de 61 a 91 años, el 53.3% fueron del sexo femenino, pero, fue el sexo masculino el 18.3% que presento más recurrencia de esta patología. Se observó que el aspecto de la lesión era mixto en 40.0% y de este grupo recurrió el 21.6% siendo de manera estadísticamente significativa la relación $p=0.005$, $OR=4.8$ y el $IC=1.5 - 15.4$. El índice mitótico ≥ 1 mitosis mm^2 fue evidente en 83.3% de los cuales todos los que tuvieron recurrencia el 33.3% lo presentaban siendo un indicador significativo, $p=0.014$, $OR=1.6$ y el $IC=1.3 - 2.0$, según datos identificados. El 83.3% de los pacientes no recibieron quimio ni radioterapia. De esto el 20.0% presentaron recurrencia con un riesgo de hasta 12 veces más, siendo $p=0.001$, $OR=12.6$ y el $IC=2.3 - 67.9$.

Conclusión: Los resultados identificados para confirmar las hipótesis demuestran en definitiva una falta de definición de los grupos, para determinar la recurrencia, ya que las variables de asociación de la descripción de la lesión están fuertemente vinculadas con el grupo control y los datos identificados como recurrencia se debe a que fueron datos más revelados en los casos de recurrencia.

CONTENIDO

I.	INTRODUCCIÓN	7
II.	ANTECEDENTES.....	9
III.	JUSTIFICACIÓN.....	12
IV.	PLANTEAMIENTO PROBLEMA	13
V.	OBJETIVO.....	14
	Objetivo General.	14
	Objetivo Especifico.....	14
VI.	MARCO TEORICO.....	15
	Conceptualización.....	15
	Epidemiología.	16
	Factores de riesgo para la lesión inicial.....	16
	Diagnostico	¡Error! Marcador no definido.
	Estadaje y pronóstico	19
VII.	DISEÑO METODOLOGICO.....	28
	7.1. Tipo de estudio.....	28
	7.2. Área y periodo de estudio:	29
	7.3. Universo y muestra:	29
	7.4. Operacionalización de variable	30
	7.5. Técnica y Procedimiento.....	33
	7.6. Plan de análisis.....	34
	7.7. Cruce de variables	34
	7.8. Aspectos éticos.....	35
VIII.	HIPOTESIS	35
IX.	RESULTADOS.....	35
X.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	38
XI.	CONCLUSIONES	41
XII.	RECOMENDACIONES	42
XIII.	BIBLIOGRAFIA.....	43
XIV.	ANEXOS.....	47

Anexo 1. Instrumento de Recolección de la información.

Anexos 2. Tabla de resultados.

Anexos 3. Gráficos de resultados.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de piel es la forma más frecuente de neoplasia maligna a nivel mundial, se ha estimado que casi la mitad de quienes alcanzan 65 años de edad han tenido o tendrán por lo menos una neoplasia maligna en piel. Afortunadamente el 90% de estas lesiones son curables mediante extirpación u otros tipos de tratamientos locales adecuados hay pruebas epidemiológicas que indican que la radiación ultravioleta de la luz solar es un factor causal. De todas las lesiones conocida en la piel casi el 2.0% es producto de melanoma, cuya neoplasia es derivada de los melanocitos y extremadamente raros en la infancia.

El melanoma maligno es el que tiene mayor riesgo, si no se sospecha de éste o se hace un diagnóstico tardío las invasiones a otros órganos son altamente probables, de más del 20%. (Salazar, y otros, 2010). De todas las muertes relacionadas con el cáncer cutáneo, el melanoma explica el 75% de ellas. Sin embargo, se cree que estas cifras son una subestimación de la realidad, ya que una cantidad considerable de melanomas in situ o superficiales no son reportadas. El riesgo durante la vida de adquirir un melanoma in situ o invasivo se ha incrementado de forma notable, de 1 en 30 en comparación con 1 en 1,500 en 1935. (Zuluaga Sepúlved, Arellano Mendoza, & Ocampo Candiani, 2016).

Se sabe que cuando existen metástasis a distancia la sobrevida a cinco años desciende al 10%. En estos casos, el tratamiento convencional de los individuos con metástasis linfática consiste en la extirpación del tumor primario y en la disección ganglionar o linfadenectomía. Por lo tanto, el diagnóstico precoz y la detección de micrometástasis ganglionar son esenciales para la curación del melanoma. De esto se puede afirmar que el predictor más importante de sobrevida del melanoma y otros tumores sólidos es el status tumoral de los ganglios linfáticos regionales. (Denninghoff, Falco, Curutchet, & Elsner, 2006).

Hablar de metástasis se debe a la recurrencia que depende del tipo donde el 20-28% de las primeras recurrencias son locales o en tránsito, el 26-60% son en ganglios regionales, y el 15-50% a distancia. Cuando la recurrencia es local, en tránsito o en ganglios regionales, aproximadamente 1/3 de los pacientes pueden ser curados con tratamientos adicionales.

En la actualidad es un tema controvertido el seguimiento en melanoma. Por un lado, existen programas intensivos de seguimiento basados en que las recurrencias tempranas pueden ser efectivamente tratadas con impacto en la supervivencia, y, por otro lado, décadas de experiencia con programas intensivos de seguimiento no demostraron evidencia categórica de algún impacto positivo en la supervivencia, con el elevado costo al sistema de salud. Por tales razones no existen guías aceptadas de seguimiento en melanoma. Las formas y los tiempos de seguimiento están basados en revisiones de trabajos retrospectivos. la mayoría de las recurrencias son detectadas por los pacientes; debido a que los segundos melanomas son altamente curables por tratarse de lesiones in situ es recomendable una vigilancia médica de por vida. los estudios complementarios y la periodicidad de los controles quedan a criterio del médico tratante según el estadio de la enfermedad. (Mezzadri & Fernández Vila, 2012).

Puede mencionarse que la recurrencia del melanoma en el paciente que lo presento es un riesgo de por vida. Y que depende mucho de la calidad de los servicios de salud que permitirán educar y darle seguimiento al paciente.

II. ANTECEDENTES

A nivel internacional

El presente estudio retrospectivo, descriptivo, longitudinal y observacional analizó información de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico histológico comprobado de MMC, atendidos en el Hospital Belén (n=31), Hospital Regional Docente de Trujillo (n=10) y Hospital EsSalud Víctor Lazarte Echeagaray (n=5) de Trujillo, Perú, durante el período comprendido entre el 1ro de enero de 1966 al 31 de diciembre de 1996. Durante este período se diagnosticaron 102 casos nuevos de melanoma maligno. Se realizó revisión de láminas para establecer los niveles de Clark en los casos en que no estuvo consignado el compromiso vertical del MMC en la historia clínica, la cual fue realizada por un patólogo que desconocía los antecedentes clínicos y el diagnóstico previo del paciente.

El seguimiento se hizo mediante la información proporcionada por los pacientes, familiares, médicos de la localidad, historias clínicas hospitalarias y el registro de Defunciones del Consejo Provincial de Trujillo para establecer el nivel de mortalidad ocasionado por el MMC entre los pacientes hasta el 31 de diciembre de 1997 (período de seguimiento mínimo 1 año y máximo 17 años).

Los resultados demuestran que el presente estudio hubo 25 varones y 21 mujeres con una proporción M:F de 1.2:1. La edad media fue 60 +/- 16.9 (límites, 11 a 86 años). El grupo etario mayormente afectado estuvo entre los 60 y 70 años de edad. El tiempo medio de enfermedad fue de 22.1 meses (límites 1 a 108 meses). La localización más frecuente del tumor primario fue en miembros inferiores con veintisiete casos. Los pacientes con niveles de Clark I, II, III presentaron ganglios regionales libres de metástasis en el estudio histopatológico mientras que los que tenían niveles IV y V presentaron metástasis ganglionares en el 6.5% y 37%, respectivamente.

En la presente serie de 46 pacientes con MMC, la tasa de recurrencia local a 5 años fue de 17.39%. De los 8 pacientes que presentaron recurrencia local, en cinco (10.87%) se presentó después de la cirugía local asociada a disección ganglionar y en tres (6.52%) después de cirugía local como tratamiento primario. La localización más frecuente de recurrencia

local se observó en extremidades en 6 casos (75%). Los hallazgos muestran incremento de la recurrencia con el incremento del nivel de Clark ($p < 0.05$). Se encontraron ocho pacientes con recurrencia local de los cuales siete de ellos (87.5%) tuvieron nivel Clark $< V$ y solamente uno (12.5 %) nivel Clark IV. (Rodríguez Barboza & Diaz Placencia, 2002).

Prevalencia mundial de incidencia y mortalidad. El melanoma en todo el mundo representa el 4% de los diagnósticos de cáncer, pero representa el 75% de las muertes relacionadas con el cáncer de piel, y las tasas de incidencia y mortalidad han aumentado globalmente en las últimas décadas. La tasa de supervivencia a cinco años para los pacientes con melanoma avanzado y enfermedad metastásica a distancia es del 10%. El melanoma ocurre en un poco más mujeres que hombres, pero las tasas de mortalidad son más altas para los hombres. Se ha observado que se ha informado una tasa de letalidad más alta para el melanoma en las áreas de menores ingresos del mundo (57.5%) en comparación con las áreas de mayores ingresos (16.3%). Se han observado tasas de supervivencia de melanoma deficientes en pacientes con bajo nivel socioeconómico, así como en personas de 65 años o más que residían en áreas de bajos ingresos.

Los pacientes con melanoma diagnosticados entre 1988-2008 en el Hospital de Bellvitge de Barcelona, con más de dos años de seguimiento, Se trata de un hospital universitario que proporciona asistencia sanitaria de tercer nivel a una población de aproximadamente un millón de personas. Los pacientes en estadio IV en el momento del diagnóstico, y los pacientes con melanoma de origen desconocido, no fueron incluidos en el estudio. Se consideró recidiva local a la infiltración cutánea por melanoma en continuidad con la cicatriz de exéresis del tumor primario, metástasis o recidiva regional cuando las lesiones se mantenían en el territorio de drenaje linfático regional y metástasis cutánea a distancia cuando se localizaron fuera de este territorio. Se analizó la relación del patrón de recidiva cutánea con edad, sexo, localización del tumor primario, tipo clínico patológico, profundidad máxima de invasión y ulceración.

Los resultados demuestran que de ochenta y cinco de 1.080 pacientes desarrollaron recidiva cutánea (7,87%). En 71 de 85 pacientes (83,53%) la recidiva cutánea fue la primera evidencia de recidiva (27 varones y 44 mujeres; edad media: 60,68 años). Treinta y dos

pacientes presentaron recidiva local, 32 regional y 7 a distancia. Las curvas de supervivencia mostraron diferencias significativas en tiempo de supervivencia específica desde el diagnóstico del melanoma primario ($p=0,044$) y desde el diagnóstico de la recidiva cutánea ($p<0,001$). La relación entre los patrones de recidiva y las variables cualitativas ha sido comparada mediante tablas de contingencia, y aunque los test estadísticos no son aplicables se observa una marcada tendencia a la asociación del patrón de recidiva cutánea con la localización del tumor primario y, en menor medida, con el sexo. Algunos tipos clínico-patológicos de melanoma también tienden a estar relacionados con determinados patrones de recidiva cutánea (lentigo maligno melanoma con recidiva local). (Marcova, y otros, 2011).

Estudio descriptivo transversal, en el cual se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado por patología de melanoma maligno cutáneo primario captados en el laboratorio de patología de la Clínica Universitaria Colombia entre el año 2009 y 2011 en quienes se analizó cada una de las variables determinadas por el CAP (College of American Pathologists) y los factores pronósticos utilizados por la AJCC (American Joint Committee on Cancer) para el estadiaje de los pacientes con melanoma cutáneo. Los resultados demuestran: que de 119 casos cuyo rango de edad se ubicó entre los 18 y 91 años, con una distribución por sexo de 50,42% en hombres y 49,58% en mujeres. La localización más frecuente fue cabeza y cuello, seguida de extremidades y tronco, y el subtipo histológico predominante fue el lentigo maligno. Respecto a los factores pronósticos histopatológicos, la gran mayoría de los pacientes tuvo un índice de Breslow de 1 mm, llamando la atención el 73,9% de los casos no tuvo reporte de conteo mitótico y el 61,34% tuvo reporte de ulceración indeterminada. La sensibilidad del diagnóstico clínico encontrada fue del 75,4% y la especificidad del 89%. (Quiroga Jiménez, 2014).

Se buscó a nivel de otras instituciones académicas, así como de otros hospitales y no se encontró datos que demostraran estudio similar sobre la recurrencia del melanoma maligno a nivel nacional.

III. JUSTIFICACIÓN

El melanoma representa un desafío individualmente para el paciente y los sistemas de salud pública en todo el mundo. Los casos de melanoma están aumentando más rápidamente que cualquier otro cáncer. Se necesitan planificaciones de acciones y políticas para mejorar la conciencia pública de la detección temprana, y la difusión de mejores opciones de tratamiento, con el apoyo de la mejor información epidemiológica disponible que son esenciales. Sin embargo, se registra poco la incidencia y prevalencia de melanoma en Latinoamérica. (Schmerling, y otros, 2011).

El melanoma es uno de los cánceres más agresivos en su tipo y rápidamente se propaga a otros órganos del cuerpo. Según el subdirector general de Movicáncer en Nicaragua para el 2013 la incidencia no era alta se tenía registro de 5 a 6 casos anuales de las biopsias examinadas en el Instituto Nacional de Dermatología. (Martínez & Teller, 2015).

En el hospital Escuela Roberto Calderón las cifras en los últimos 4 años se han incrementado de presentar 16 casos de melanoma en el 2014, hasta 31 en el 2017, la recurrencia ha demostrado una constante entre 3 a 7 casos por años, pero se conoce que todos durante el tiempo de vida pueden presentar recurrencia. Es importante determinar los factores de riesgo que estos pacientes que presentaron para tener recurrencia del melanoma debido a que todos pueden presentarlo de nuevo en cualquier momento. Este estudio permitirá generar conciencia al personal médico sobre esta patología que a la vez ayudará en la educación del paciente, para que este no deje el seguimiento de control y logre identificar y estar pendiente a la exposición de riesgo de volver a presentar recurrencia. Este estudio también permitirá documentar el comportamiento de la recurrencia del melanoma a nivel institucional tomando en cuenta que el hospital es de referencia nacional será como la visión de un comportamiento a nivel nacional.

IV. PLANTEAMIENTO PROBLEMA

El melanoma cutáneo (MC) es uno de los tumores malignos que presentan un mayor incremento de su incidencia en poblaciones de piel clara. Además, es una neoplasia caracterizada por un elevado potencial metastásico, el riesgo para la recidiva se ha relacionado con las características clínicas y patológicas de la lesión primaria (espesor, localización, ulceración), la extensión de la enfermedad, la edad y el sexo del paciente. Otros factores, como el índice mitótico, apenas han sido valorados. (Messeguer, y otros, 2012).

El 15.0% de las personas a las que se les diagnostica este cáncer de piel potencialmente mortal están en riesgo de un segundo diagnóstico en un plazo de dos años, señalo un nuevo estudio, y alrededor del 6.0% de los pacientes desarrollarán un melanoma adicional en el plazo de un año desde el diagnóstico inicial. Mientras que el 8.0% desarrolló un melanoma adicional en cuestión de dos años. Es decir, el melanoma puede llegar a presentar hasta dos recurrencias sin importar el tratamiento. (Trisal, 2006).

La literatura menciona pocos factores de riesgo de recurrencia. Lo que más se relación son elementos intrínsecos de la lesión, hasta el momento no está identificado el nivel de recurrencia en hospitales como el Roberto Calderón por lo que se hace necesario saber;

¿Cuáles son los factores de riesgo asociado a recurrencia de melanoma en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Roberto calderón de Managua en el periodo de enero 2014 a diciembre 2017?

V. OBJETIVO

Objetivo General.

Determinar los factores de riesgo asociado a recurrencia de melanoma en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Roberto calderón de Managua en el periodo de enero 2014 a diciembre 2017.

Objetivo Especifico

1. Conocer las características generales de riesgo para recurrencia de melanoma.
2. Identificar las descripciones Histopatológicas de la lesión primaria como factor de riesgo de recurrencia.
3. Describir las características Morfológicas que presentaron los casos de Melanoma con recurrencia.

VI. MARCO TEORICO

Conceptualización

El melanoma es un tumor derivado de la proliferación de melanocitos atípicos con o sin la capacidad de producir pigmento, caracterizado por su gran capacidad de dar metástasis. Se presenta principalmente en la piel, pero se pueden presentar en otros órganos. (Gutiérrez Vidrio & Cortés Lozano, 2007).

Una recurrencia local se define como la aparición de un tumor en la región escindida en el nivel primario de tratamiento, mientras que una lesión satélite o en tránsito es una extensión de la enfermedad a través de los linfáticos hacia el primer relevo linfático. La distinción entre lesión en tránsito y satelitosis es una misma expresión de la enfermedad y por ende ha sido agrupada en la estadificación de la AJCC, como estadios IIIB o IIIC, dependiendo si es aunado a metástasis linfáticas.

Melanoma localmente avanzado se define como aquella patología en la cual el primario, su recurrencia o la presencia de satelitosis o lesiones en tránsito ponen en riesgo la preservación de la extremidad. Las recurrencias regionales en el melanoma por lo general siguen las mismas reglas que los casos con metástasis ganglionares al diagnóstico.

La recurrencia locorregional (excluyendo los relevos linfáticos) es aproximadamente del 12 al 18% global, siendo más frecuente en las lesiones de alto riesgo (estadios IIC y III) y en forma de lesiones en tránsito que como recurrencia local aislada. Es un incidente adverso que ensombrece el pronóstico de los pacientes ya que en muchos casos conlleva recurrencia sistémica concomitante; cuando esto sucede deben ser manejados como enfermedad metastásica.

Aproximadamente 5% a 18% de los enfermos con melanoma de alto riesgo (aquellos con Breslow mayor de 2 mm, presencia de ulceración, ganglios positivos o recurrentes) desarrollan lesiones en tránsito durante la evolución de la enfermedad, aunque ahora con el uso extendido del ganglio centinela, se ha encontrado que hasta en el 18% a 23% de los pacientes con ganglio centinela positivo las presentan. (Martínez Saíd, y otros, 2005).

El diagnóstico de melanoma debe sospecharse ante toda lesión pigmentada que cumple el criterio "ABCD" (A, asimetría; B, bordes irregulares; C, color no homogéneo; D, diámetro mayor 6 mm). La mayoría de melanomas presentan una proliferación de melanocitos en forma intraepidérmica con "fases de crecimiento radial" y "fases de crecimiento vertical", y de la preponderancia de cada una de ellas dependerá el tipo de melanoma. En 1969, Clark sugiere la tipificación de las lesiones combinando sus características clínicas y patológicas y las clasifica en melanoma de extensión superficial, léntigo maligno y nodular; y en 1975, Red introduce el término melanoma lentiginoso acral.

Histológicamente el grado de compromiso vertical puede establecerse por los niveles de Clark: I (intraepidérmico), II (zona de unión), III (dermis papilar), IV (dermis reticular), V (hipodermis); y el espesor tumoral de Breslow.

Clark y col encuentran una correlación inversa entre la sobrevida y el grado de profundidad tumoral, informando tasas de sobrevida a cinco años de 95%, 82%, 71% y 39% para niveles Clark II, III, IV y V respectivamente. (Rodríguez Barboza & Díaz Placencia, 2002).

Epidemiología.

Si bien el melanoma tiene un pico de presentación entre la quinta y la sexta décadas de la vida, su incidencia en personas de entre 25 y 29 años se ha incrementado como el cáncer más común en este grupo de edad. El 95% de los casos se originan en la piel, el resto tienen origen en ojos y mucosas (oral, vagina o ano), y del 3 al 10% de las personas se presentan con enfermedad metastásica sin lesión primaria clínicamente evidente. (Zuluaga Sepúlveda, Arellano Mendoza, & Ocampo Candiani, 2016).

Factores de riesgo para la lesión inicial.

El 50% de los melanomas se originan de novo, sin embargo, las lesiones que se pueden considerar precursoras de melanoma son las siguientes:

– Nevos melanocíticos congénitos gigantes. Se presentan en un 0,00005% de los neonatos, miden más de 10 cm, pueden malignizarse en 3,8% a 8,5% de los casos, sobre todo durante la primera década de la vida. Aún cuando se ha estimado un riesgo de malignización durante la vida del 5 al 40%.

– Nevos displásicos. El síndrome de nevos displásicos se caracteriza por: melanoma en uno o más familiares de primer grado, presencia de gran número de nevos melanocíticos (usualmente 50-100), principalmente en zonas no fotoexpuestas, algunos de los cuales pueden ser atípicos (más de 5 mm de diámetro, con pigmento y bordes irregulares, planos o con elevación central en “huevo estrellado”) con características histológicas distintivas (alteraciones estructurales y diferentes grados de atipia celular). También se pueden encontrar en forma aislada. La prevalencia de nevos displásicos es de un 5% en la población general y el riesgo relativo de desarrollar melanoma en estos pacientes es de 7,6 hasta 14,3.

– Nevos melanocíticos adquiridos. Aparecen generalmente entre los 6 y 12 meses de edad, aumentan en tamaño y número durante la infancia y hasta la cuarta década de la vida. El riesgo relativo de desarrollar melanoma en los pacientes con más de 50 nevos es de 3,2 a 14,9 aún en ausencia de otros factores de riesgo. También se encontró que la presencia de nevos en sitios inusuales como nalgas, dorso de pies y región frontal son factores de riesgo para el desarrollo de melanoma.

Variedades clínicas de melanoma:

- Melanoma lentigo maligno. Representan aproximadamente el 5% de los melanomas. Están claramente relacionados con la exposición solar de tipo constante. Afecta habitualmente a personas mayores (una a dos décadas mayores que en el melanoma de extensión superficial). Su evolución es larga antes de presentar crecimiento vertical y metástasis, sin embargo, su riesgo de producir metástasis es igual al de otros tipos de melanoma cuando se ajusta de acuerdo al Breslow.

- Melanoma de extensión superficial. En la literatura mundial representa el 70% de los melanomas; en México, representa tan solo del 7 al 20% de estos tumores. Presenta crecimiento horizontal por un tiempo variable antes de volverse invasivo.

- Melanoma nodular. En México, representan la variedad más frecuente del melanoma con un 32% a un 49%. Presentan crecimiento vertical desde un inicio y son rápidamente invasivos.

- Melanoma acral lentiginoso. En México representan del 24% al 31% de los melanomas, en la Literatura mundial representan el 8% de estos tumores. Son melanomas más comunes en personas de piel oscura, en los que predomina el componente de extensión radial y se presentan en palmas, plantas, lecho ungueal, mucosas y pene. Cuando se presenta en mucosas es de mal pronóstico ya que tiene rápido acceso a la circulación linfática.

- Melanoma amelanico. Ocurre con baja frecuencia, sin embargo, el diagnóstico es más difícil por la ausencia de pigmento y se presenta con mayor frecuencia en extremidades.

- Melanoma congénito. Es muy raro, desde 1925 solo se han reportado 23 casos de melanoma congénito e infantil (aquel que se desarrolla durante el primer año de vida) en la literatura en lengua inglesa. Se presenta en productos de madres con melanoma y representa transmisión placentaria del tumor.

- Melanoma desmoplástico. Descrito en 1971 por Conley, es un melanoma caracterizado por la presencia de células fusiformes. Posteriormente, se reportó un subgrupo de los mismos que presentaba neurotropismo, y se denominó “melanoma desmoplástico neurotrópico”; también, se pueden encontrar melanomas con neurotropismo sin desmoplasia importante, siendo esta variante poco común. Se presenta como una placa de bordes mal definidos o como un nódulo sin pigmento, principalmente en cabeza y cuello y característicamente surge en el contexto de un lentigo maligno asociado. Está compuesto por melanocitos malignos fusiformes que semejan fibroblastos asociados a una reacción fibrosa. Con frecuencia se observa neurotropismo, infiltrado linfocitario y depósitos de mucina en dermis. El diagnóstico clínico, histológico y el manejo son difíciles y la tasa de recurrencia es alta.

- Melanoma de mucosas. Representan menos del 4% de los melanomas; son amelanicos en hasta un 35% de los casos, lo que hace más difícil el diagnóstico. Se presentan con mayor frecuencia cerca de las uniones mucocutáneas, aun cuando se han encontrado melanocitos en la mucosa de otros sitios tales como el esófago, el intestino delgado, vías

urinarias y cavidad oral, en donde también pueden sufrir transformación maligna. Se presentan con mayor frecuencia en cabeza y cuello. Su comportamiento es agresivo, y se ha reportado que más del 85% de los melanomas de mucosas son invasivos al momento del diagnóstico.

Exploración de ganglios linfáticos

La exploración de los ganglios linfáticos debe ser sistemática para detectar posibles metástasis macroscópicas. En el caso de que se palpen adenopatías, o en los pacientes de difícil exploración, se recomienda el uso de ecografía y en caso de que ésta resulte compatible con melanoma, se recomienda la punción citológica. El estado de los ganglios linfáticos en el estudio patológico es el factor pronóstico más importante en los pacientes con melanoma.

El ultrasonido de los ganglios linfáticos puede aumentar la sensibilidad (de un 85,4% hasta 99,1%) en el diagnóstico de metástasis ganglionares. Actualmente, la biopsia del ganglio centinela (primer ganglio o grupos de ganglios que reciben el drenaje aferente de un tumor primario) se considera apropiada para los pacientes sin ganglios palpables y para aquellos con tumores de grosor igual o superior a 1 mm, ulcerados, con nivel de Clark IV-V, datos de regresión, biopsia por rasurado e incongruencia clínica con el Breslow reportado.

Metástasis

Las metástasis del melanoma maligno se clasifican convencionalmente en satélites, en tránsito, ganglionares y a distancia. Las satelitis son agregados de células tumorales localizados entre 2 y 5 cm del primario, mientras que las metástasis en tránsito se definen como aquellas que se encuentran a 5 o más centímetros del primario, entre éste y los ganglios linfáticos regionales. Los ganglios linfáticos regionales son el primer sitio de metástasis en 60 a 70% de los pacientes con melanoma clínicamente localizado. Las recurrencias locales se consideran la persistencia de células del tumor primario como resultado de extirpación incompleta que ocurren en el mismo sitio del primario, sobre o a un lado de la cicatriz semanas después de la cirugía. Los niveles séricos de proteína S100 y lactato deshidrogenasa son marcadores de carga tumoral en pacientes con enfermedad avanzada.

Estadaje y pronóstico

En 2002, el American Joint Committee on Cancer desarrolló un sistema TNM de estadiaje del melanoma. De acuerdo a éste, la profundidad en milímetros y la ulceración son los principales determinantes pronósticos en los melanomas localizados (estadios I y II), el número de metástasis ganglionares, la carga tumoral y la ulceración son los predictores más potentes de la supervivencia de los pacientes en estadio III y el sitio anatómico de las metástasis a distancia son el factor pronóstico más significativo en los pacientes en estadio IV.

En pacientes con melanomas precoces de grosor inferior a 1,01 mm, la supervivencia a los 10 años es del 93%. La supervivencia a 5 años de los pacientes con metástasis ganglionares clínicamente aparentes es de 20% aproximadamente, mientras que, en los pacientes con ganglios clínicamente negativos, patológicamente positivos es de 50%.

Tratamiento La extirpación quirúrgica completa con margen es el tratamiento de elección para el melanoma localizado. Durante la última década ha existido una tendencia a disminuir el margen para la escisión del melanoma primario, basándose en estudios controlados que no muestran diferencias en el pronóstico de los pacientes con melanomas extirpados con márgenes de 4 o más centímetros con respecto a los que fueron extirpados con margen de 2 cm. Las modalidades de tratamiento para las metástasis locorregionales a piel del melanoma maligno incluyen: excisión quirúrgica, radioterapia, perfusión aislada de la extremidad, hipertermia local, crioterapia, electrocirugía y curetaje, láser, terapia fotodinámica, quimioterapia local, inmunoterapia local con imiquimod, quimioterapia sistémica, inmunoterapia sistémica, terapia génica, entre otras. (Gutiérrez Vidrio & Cortés Lozano, 2007).

Factores pronósticos

El pronóstico de un paciente con melanoma cutáneo localizado (estadio I y II) diagnosticado de novo depende principalmente de tres factores, los cuáles fueron confirmados por el análisis de regresión multivariado de cox llevado a cabo por la AJCC con 10,233 pacientes con melanoma cutáneo localizado. Estos factores en orden de importancia son: El grosor del tumor primario o índice de Breslow, la tasa mitótica (principalmente para pacientes con Breslow ≤ 1 mm, una tasa mitótica > 6 por mm^2) y la presencia de ulceración.

Sin embargo, este análisis reportó otros factores que pueden tener cierto impacto pronóstico, entre los que se encuentran la edad, género, localización del tumor y nivel de Clark.

Índice de Breslow; corresponde a la medición del grosor del melanoma desde la parte superior de la capa granulosa hasta donde se observen las células tumorales en profundidad. Si la epidermis está ulcerada la medición debe hacerse del fondo de la ulcera y desde la capa granulosa y se informan dos medidas. Este factor pronóstico continúa siendo el más importante en los melanomas localizados en estadios I y II. A medida que este valor aumenta, disminuye la supervivencia a 5 y 10 años por lo que la tasa de supervivencia a 5 años en un paciente sin ulceración es: para Breslow ≤ 1 mm 95%, 1.01 – 2 mm 89%, 2.01 – 4 mm 79% y > 4 mm 67%. Para pacientes con ulceración la tasa de supervivencia a 5 años es: para Breslow ≤ 1 mm 91%, 1.01 – 2 mm 77%, 2.01 – 4 mm 63% y > 4 mm 45%.

Nivel de Clark; Se define de la siguiente manera: I Melanoma in situ II Microinvasión, compromiso de unión dermoepidérmica III Invasión de la dermis papilar en nidos individuales IV Invasión de la dermis reticular V Invasión de hipodermis. Este factor ha demostrado tener un mayor valor predictivo de supervivencia en los tumores delgados ≤ 1 mm. La supervivencia a 5 años para melanoma con nivel de Clark II es del 95%, para Clark III es del 80% y para Clark V es del 55%.

Conteo de mitosis; La tasa mitótica es un indicador de proliferación tumoral medido como mitosis por mm^2 el cual se determina identificando el área de la dermis con el mayor número de figuras mitóticas, lo que se denomina “mancha caliente”. Esta medición reemplazó al nivel de Clark como un factor pronóstico para pacientes con melanoma con Breslow ≤ 1 mm y se considera factor pronóstico cuando supera 1 mitosis por mm^2 . El análisis de la AJCC 2008 reveló un peor pronóstico con el aumento de la tasa mitótica. La supervivencia a 5 años es de 97% para < 1 mitosis/ mm^2 y del 60% para más de 20 mitosis/ mm^2 para la enfermedad en estadio I y II.

Ulceración; Se define histológicamente como la combinación de los siguientes hallazgos: defecto en el grosor total de la epidermis (incluyendo ausencia del estrato córneo y membrana basal), evidencia de cambios reactivos (por ejemplo, depósito de fibrina o

neutrófilos), y adelgazamiento, desaparición o hiperplasia reactiva de la epidermis circundante en ausencia de trauma o un procedimiento quirúrgico reciente.

La presencia de ulceración disminuye la sobrevida en todos los estadios tumorales. Estudios han mostrado que la supervivencia disminuye de un 80% a un 55% en pacientes con ulceración, con un riesgo de morir 2 veces mayor para los que tienen ulceración. Un estudio reciente con 235 pacientes sugiere que el porcentaje de superficie ulcerada tiene una mayor significancia pronóstica. En este estudio mencionado el porcentaje de ulceración se determinó comparando el diámetro de la ulceración y el diámetro de la superficie sobre la fase de crecimiento vertical del tumor. En los tumores con menos de 5% de ulceración la sobrevida global fue de 80.7%, mientras que en aquellos con ulceración mayor del 5% fue de 66.7% usando el análisis de regresión univariado de Cox, $p = 0.0006$.

Subtipo histológico. El melanoma nodular es el de peor pronóstico. Un estudio chileno con 162 pacientes mostró que el riesgo de morir para los pacientes con melanoma nodular y lentiginoso acral es 4 y 3 veces mayor respectivamente, lo que se correlaciona con el mayor índice de Breslow que presentan estos dos subtipos histológicos en el momento del diagnóstico.

Entre las variantes menos frecuentes pero que tienen valor pronóstico vale la pena mencionar el melanoma desmoplásico, del cual existen dos subtipos: Uno “puro”, que es completamente desmoplásico, y uno “mixto” en el cual hay estructuras de melanoma convencional mezcladas con componente desmoplásico. La evidencia sugiere que el pronóstico es mejor para el tipo puro, a pesar de que en el momento del diagnóstico usualmente tiene un grosor tres veces mayor que otros tipos de melanoma. Algunos autores han reportado una mayor sobrevida para pacientes con tumores desmoplásicos comparado con variantes más comunes de melanoma con grosor comparable mientras que otros han encontrado que la sobrevida es similar al ajustar el grosor.

Crecimiento radial vs vertical; La progresión tumoral tiene dos fases, una radial y una vertical. Un melanoma en fase de crecimiento radial está confinado a la epidermis (melanoma in situ) o tiene células tumorales aisladas o nidos de células que han alcanzado dermis papilar, pero son más pequeños que aquellos en epidermis. Los tumores en esta fase usualmente no

muestran actividad mitótica. La fase de crecimiento vertical se caracteriza por la presencia de figuras mitóticas o nidos de células tumorales en la dermis, que son mayores en tamaño que aquellos presentes en epidermis. Se puede considerar que los tumores en fase de crecimiento radial tienen mejor pronóstico, con una supervivencia que alcanza el 100% con un tratamiento adecuado, y con criterio de exclusión para realización de biopsia de ganglio centinela dado que estos tumores no presentan este tipo de metástasis. Sin embargo, en estudios de supervivencia multivariados no se ha demostrado que la fase de progresión tumoral sea un factor pronóstico independiente.

Atipia celular; En un estudio con 669 pacientes se encontró que los pacientes con melanoma con una marcada atipia presentaban una supervivencia del 40% a los 10 años, comparada con el 60% para los melanomas con una atipia moderada y del 80% para el grupo con atipia ligera, pero este concepto no ha sido validado.

Tipo celular; En general, los melanomas con un tipo celular epitelioides son más susceptibles de desarrollar metástasis. Por el contrario, el tipo celular fusiforme le confiere un mejor pronóstico.

Respuesta inflamatoria; De acuerdo con la descripción de Clark et al se debe considerar como infiltrado inflamatorio asociado al tumor (tumor infiltrating lymphocytes TIL) los linfocitos que bordean la fase de crecimiento vertical del melanoma o que lo infiltran. Se considera que este infiltrado es intenso si infiltra todo el componente invasivo del tumor, o si rodea el margen profundo de la fase vertical. Se define como no intenso si el infiltrado es focal. Se define como ausente si no existe, o si está presente pero no infiltra el tumor. Al parecer los pacientes con infiltrado inflamatorio intenso tienen mejor pronóstico, sin embargo, esto no se ha confirmado completamente dado que carecemos de estudios grandes al respecto.

Invasión vascular; Este término hace referencia a la formación de nuevos microvasos en la dermis, específicamente en la base del melanoma invasivo estando presente principalmente en melanomas con grosor > 1.5mm. Se relaciona con el inicio de la fase de crecimiento vertical. Existen cuatro patrones de vascularidad tumoral: ausente, disperso, moderado y prominente. La vascularidad prominente tiene un riesgo del 69% de metástasis

y del 42% de muerte a 2 años. En melanomas con Breslow > 4mm la presencia de compromiso vascular se asocia con una supervivencia a 5 años del 25% comparada con un 50% cuando no se presenta este compromiso.

Este factor no tiene un uso generalizado debido a la subjetividad de su cálculo lo que genera poca reproductibilidad y faltan estudios que determinen su verdadera utilidad. Otro concepto es el de angiotropismo, que hace referencia a la presencia de células tumorales que migran con un curso perivascular a lo largo de los vasos sanguíneos pequeños. Hasta ahora se está estudiando para considerarlo un mecanismo de metástasis extravasculares, pero su significancia pronóstica no está establecida

Regresión; Corresponde al reemplazo de tejido tumoral por fibrosis, proliferación linfocítica, degeneración de células de melanoma, presencia de melanófagos y formación de telangiectasias. La incidencia de regresión en tumores ≤ 0.75 mm es del 58% y se ha considerado que una regresión >50% puede tener significancia pronóstica. Sin embargo, este es el factor que más adolece de falta de consenso a todos los niveles, tanto en su descripción como en su utilidad pronóstica.

Neurotropismo; Hace referencia a la infiltración neoplásica de las fibras nerviosas. Se ha visto que aumenta el riesgo de recurrencia local sin un papel claro en la aparición de metástasis, pero los datos son limitados al respecto.

Localización anatómica del tumor primario; Los melanomas que se localizan en extremidades excepto manos y pies son de mejor pronóstico comparados con los de cabeza, cuello y tronco. Son localizaciones de alto riesgo: cuero cabelludo, manos, pies, fosa poplítea, cuello, tronco y genitales. Estudios de áreas más específicas han reportado que los pacientes con melanomas localizados en antebrazo y el aspecto anterior del brazo tienen mejor pronóstico que aquellos que se ubican en manos o parte posterior de las extremidades superiores.

Aparentemente la razón por la que los melanomas de tronco tienen peor pronóstico que los de extremidades es la diferencia en el drenaje linfático entre estas dos localizaciones. Un tumor axial puede drenar a nodos linfáticos mediastinales, paraórticos, inguinales o

axilares teniendo un patrón de diseminación sistémica mayor que los tumores de extremidades.

Los pacientes con melanoma en cabeza y cuello mueren 1,84 veces más rápido que los de otras localizaciones, usualmente se presentan en personas mayores (edad promedio al diagnóstico 58.8 vs 55.1 años), son tumores más gruesos (0.8 mm vs 0.63 mm), más ulcerados (7% vs 5%) y son más frecuentes en hombres (74% vs 54%). La tasa de supervivencia a 5 y 10 años para los melanomas de cabeza y cuello es de 83.1% y 76.2% respectivamente, comparado con 92.1% y 88.7% para melanomas de otros sitios. Sin embargo, un estudio con 5,093 pacientes con melanoma cutáneo primario invasivo encontró que las localizaciones con mayor mortalidad fueron espalda, tórax, miembros superiores, cuello y cuero cabelludo.

Otras variables que en algún momento se consideraron con valor pronóstico son las siguientes:

Metástasis; La sobrevida a 10 años en pacientes con metástasis ganglionares microscópicas es de un 63% comparados con un 47% para metástasis macroscópicas. Factores asociados incluyen la ubicación de la cuenca ganglionar diseccionado, el número de nodos implicados, la presencia de enfermedad ganglionar extracapsular, y edad del paciente. Estas recurrencias están asociados con una tasa de supervivencia a 5 años de 9% a 43% (en comparación con 86% para los pacientes sin recurrencia) y una tasa de supervivencia a los 10 años de 5% a 35%. La mediana de supervivencia de los pacientes con metástasis nodales regionales recurrentes varía de 5 a 14 meses después de redisección, y la tasa de supervivencia global a los 5 años es del 19% al 38%. El predictor de supervivencia más importante es el tipo de metástasis en el momento en el que se presenta por primera vez. Los pacientes que se presentan con sólo metástasis local tienen mejor pronóstico que aquellos que se presentan con formas más avanzadas de metástasis. En pacientes con metástasis nodales (estadio III) el número de nodos comprometidos y su estado clínico (palpables o no) son los predictores de sobrevida más importantes, seguidos por la presencia de ulceración en el primario. En estos casos se recomienda reportar el número de nodos positivos, total de nodos examinados y la presencia de extensión tumoral extranodal. En el estadio IV el

predicador de sobrevida más importante es el sitio de las metástasis, seguido de la elevación de lactato deshidrogenasa (LDH).

Márgenes Quirúrgicos la persistencia de células de melanoma en el sitio primario después de una 1-cmmargin alguna manera llevan a recidivas ganglionares que no se habrían producido después de una escisión más amplia.

Se realizó un estudio con un total de 900 pacientes fueron asignados aleatoriamente con un margen de escisión de 1 cm (n = 453) vs 3 cm (n = 447), con una mediana de seguimiento de 60 meses. El margen de escisión de 1 cm se asoció con un aumento significativo del riesgo de recurrencia locorregional (tasas combinadas de local, en tránsito, o recurrencia nodal) en comparación con el grupo de margen de 3 cm. (Timothy M. Johnson, MD, Ann Arbor; Vernon K. Sondak, MD, H. Lee Moffitt, 2004)

Microsatelitos; Se define por la AJCC como cualquier nido discontinuo de células tumorales metastásicas mayores de 0.05 mm de diámetro que están claramente separadas del componente principalmente invasivo del tumor por dermis normal (no fibrosis ni inflamación), por una distancia de al menos 0.3mm.

Estudios han demostrado que es un factor de mal pronóstico. La sobrevida a 5 años para pacientes con microsatelitos es del 36% comparado con un 89% para los pacientes sin este hallazgo, asociándose con un mayor riesgo de metástasis a ganglios linfáticos regionales.

Edad; Un estudio reciente con 4,785 pacientes con melanoma cutáneo focalizado en la edad y el género como factores pronósticos independientes encontró que los pacientes mayores de 65 años tenían una sobrevida a 10 años por la enfermedad del 81,8% comparado con 88,4% de los pacientes menores ($p < 0.001$), con un riesgo de morir 1,45 veces mayor. Esto dado que este grupo etario usualmente tiene lesiones más gruesas (> 1 mm) y ulceradas (9,9% vs 4,7%, $p < 0.001$). La tasa de metástasis también es mayor, siendo de 21,1% vs 16,3% con $p < 0.05$, con un patrón de metástasis dado por enfermedad en tránsito, seguida de metástasis a ganglios linfáticos regionales.

En un estudio realizado con 17,000 pacientes se encontró que cada 10 años de edad se asocia con una disminución de 5 a 10 años en la tasa de supervivencia. La supervivencia a 5 años en pacientes menores de 30 años es del 87% comparado con 71% en mayores de 70 años. Series de casos más pequeñas han reportado mejor pronóstico en pacientes menores de 10 años a pesar de un Breslow mayor, pero la validez de estos resultados es limitada dado el bajo número de pacientes.

Género; Las mujeres tienen un mejor pronóstico en estadios I y II al parecer porque consultan de forma precoz. Un estudio con 488 pacientes reportó una tasa de supervivencia a 10 años del 86% en mujeres sin enfermedad metastásica comparado con un 68% en hombres con iguales características, y un estudio en Chile con 162 pacientes mostró que los hombres tienen un riesgo de morir 2 veces mayor que las mujeres.

En una publicación con 11,774 casos de melanoma se encontró que las mujeres tienen menor riesgo de progresión (HR 0.68, CI 95% 0.62-0.75), metástasis a nodos linfáticos (HR 0.58, CI 95% 0.51-0.65) y metástasis viscerales (HR 0.56, CI 95% 0.49-0.65). En cuanto a las recurrencias, las mujeres se presentan generalmente con enfermedad local (30.5% vs 15.9% $p < 0.001$) y con menor frecuencia con recurrencia en nodos linfáticos regionales (43.8% vs 50.3%, $p < 0.001$) o a distancia (25.6% vs 35.1%, $p < 0.001$). En caso de recaída a distancia, la supervivencia no cambia entre los dos géneros. (Quiroga Jiménez, 2014).

Nivel de lactato deshidrogenasa; Es uno de los factores predictores de descenso de supervivencia, correlacionándose estos niveles con el número de metástasis. Un estudio reportó que la elevación de la LDH tiene una sensibilidad del 79% y especificidad del 92% para detectar progresión a estadio IV de melanoma.

Mutaciones del BRAF; es la más frecuentemente encontrada en melanoma la cual ocasiona un incremento en la activación de kinasas y de la señalización mediada por la MAP kinasa que activa el factor de transcripción Brn-3. En un estudio de 38 melanomas metastásicos, la mutación del BRAF se asoció con progresión más lenta de la enfermedad, aunque sin significancia estadística.

Inmunosupresión; En el caso del melanoma en paciente trasplantado bien sea melanoma pre-trasplante o post-trasplante, los datos hasta el momento no tienen significancia estadística. Estudios han mostrado que la sobrevida a 3 años, a pesar del Breslow o nivel de Clark es peor en los pacientes con melanoma postransplantados. Los pacientes con VIH y melanoma se comportan como los pacientes receptores de trasplante de órgano sólido.

Un estudio pequeño con 17 pacientes VIH positivos encontró que la sobrevida global es menor comparada con los pacientes VIH negativos (2.8 vs 6.4 años, $p = 0.002$). A pesar de esta diferencia en sobrevida, no hay asociación entre el conteo de CD4 y el grosor tumoral en el momento del diagnóstico. Se comprobó un comportamiento más agresivo del tumor con mayor mortalidad en pacientes VIH positivos.

Embarazo; Múltiples revisiones retrospectivas con pocos casos, llevadas a cabo entre 1970 y 1980 reportaron que el melanoma en el embarazo tenía peor pronóstico, sin embargo, al filtrar otras variables se encontró que no existen diferencias significativas en la sobrevida global en melanoma diagnosticado antes, durante y después del embarazo. La recomendación actual de esperar 2 a 3 años para embarazarse después del diagnóstico de melanoma se basa en los datos de recurrencia para todos los pacientes con melanoma, no en datos que indiquen un peor resultado con el embarazo, pero la literatura al respecto es muy limitada. El pronóstico del feto no se ve afectado, a menos que la madre tenga una enfermedad diseminada. En cuanto al riesgo de metástasis en el feto, hay pocos casos reportados acerca de metástasis placentarias. En los casos en los que ocurre metástasis placentarias, se han reportado metástasis a feto en un 25%. (Quiroga Jiménez, 2014).

VII. DISEÑO METODOLOGICO

7.1. Tipo de estudio.

Es observacional, analítico de casos y controles.

7.2. Área y periodo de estudio:

El estudio se realizó en el servicio de patología del Hospital Escuela Roberto Calderón de Managua, ubicado en el sector sur de la capital, es un hospital de referencia nacional que cuenta con la atención especializada de cirugía oncológica y de patología quien dictaminan el diagnóstico histopatológico de las biopsias de espécimen extraídos es el servicio mencionado inicialmente, el estudio se realizó en el periodo de enero 2014 a diciembre 2017.

7.3. Universo y muestra:

Fueron todos los pacientes que ingresaron y fueron tratados por melanomas recurrentes en distintas partes del cuerpo registrado en el servicio de patología. Se conoce que durante los últimos 4 años, que es el periodo de estudio han sido tratados 75 pacientes con melanomas de los cuales 20 han recurrido. (Hospital Escuela Roberto Calderon, 2014 - 2017)

Muestra:

Fue establecida por el total de pacientes que presentaron recurrencia en el periodo de estudio, reconociendo que había 20 casos recurrente se tomó una relación de 1 a 2 es decir por cada caso de recurrencia por melanoma fueron escogido 2 controles es decir que tuvieron melanoma sin recurrencia al momento del estudio. En total la cantidad de individuos a estudiar fueron 60 pacientes.

Criterio de inclusión

Para los casos; Se incluyeron todos los expedientes e informe patológico de pacientes que presentaron melanomas recurrentes en sus distintas afectaciones que fueron intervenido con diferentes modalidades terapéutica al tumor primario. Estos fueron pacientes mayores de 15 años, de ambos sexos, procedentes de Managua o de otros departamentos del país. Sin importar, el tiempo o el grado de complicación que presento, o bien la evolución que haya tenido.

Para los controles; Se incluyeron todos los expedientes e informe patológico de pacientes que presentaron melanoma sin recurrencia en sus distintas formas de afectación y terapéutica recibidas al momento del periodo de estudio. Estos fueron pacientes mayores de 15 años, de ambos sexos, procedentes de Managua o de otros departamentos del país. Sin importar, el tiempo o el grado de complicación no relacionada a recurrencia del tumor inicial.

Criterio de exclusión

Para los controles, se excluyeron los fallecidos derivados del tumor inicial que no se pudo demostrar la falta de recurrencia, o los pacientes que abandonaron el seguimiento de control, es decir, pacientes que no se confirmó el diagnóstico de recurrencia, se excluyeron también tanto para los casos como para los controles; aquellos que no cumplían los criterios de inclusión y los expedientes de estos pacientes que tuvieron enmendadura daños e ilegibilidad de la lectura de los datos.

Al final ningún caso fue excluido y de los controles como había más, se sustituyeron de manera aleatoria los que presentaron inconveniente para ser parte del estudio.

7.4. Operacionalización de variable

Variable	Concepto	indicador	Escala/valor
Objetivo 1.			
Edad	Tiempo desde el nacimiento hasta el momento investigado el paciente	Consignado en los expedientes clínicos	21 a 60 años 61 a 91
Sexo	Apariencia fenotípica que diferencia al hombre de la mujer.	Consignado en los expedientes clínicos	Femenino Masculino
Objetivo 2.			
Descripción de la lesión primaria	Todos los elementos que caracteriza según reporte histopatológico y la aparición en el cuerpo del individuo que padece de melanoma	Localización. Tipo identificado.	Cabeza Tronco Extremidades superiores Extremidades inferiores Glúteos Genitales Acrales Lentigo maligno melanoma

			<p>Melanoma ext. Superficial Melanoma acral lentiginoso Melanoma nodular Melanoma de mucosas Tipo no valorable</p>
		Aspecto de la lesión.	<p>Ulcerada Nodular Macular Mixta Hiperpigmentada Acrómicas Necrótica</p>
		<p>Espesor tumoral Breslow (mm)</p>	<p>≤ 1 1,01-2,00 2,01-4,00 > 4,00</p>
		Índice mitótico.	<p>< 1 (mitosis/mm²) ≥ 1 (mitosis/mm²)</p>
		Niveles de Clark:	<p>I (intraepidérmico) II (zona de unión) III (dermis papilar) IV (dermis reticular) V (hipodermis)</p>
		Microsatelitosis	<p>No Identificado Presente No puede ser Determinado</p>
		<p>Márgenes Quirúrgicos Márgenes Periféricos</p>	<p>0.1cm 0.1-0.9 cm >1cm</p>
		Margen Profundo:	<p><0.1cm 0.1-0.9 cm >1cm</p>

		Invasión Linfo-vascular	No Identificado Presente No puede ser Determinado
		Neurotropismo	No Identificado Presente No puede ser Determinado
		Regresión Tumoral	No Identificado Presente No puede ser Determinado
		Infiltración Intratumoral por linfocitos	No Identificado Presente No puede ser Determinado
		Tiempo entre la aparición y el tratamiento inicial	<1 mes 1 a 6 >6
		Ganglios Linfáticos Regionales	Nº de afectados
		Terapéutica inicial	Quirúrgico Quimioterapia Radioterapia
		Estadaje Histopatológico de la lesión inicial. Según (AJCC)	0 IA IB IIA IIB IIC III IIIA IIIB IIIC IV
		Tiempo de que duro el diagnostico de recidiva	<1 año 1 a 2 >2
Objetivo 3.			

Características de la recurrencia	Datos que corresponde la evidencia de la aparición de una nueva lesión que procede del melanoma primario.	Recurrencia	Primaria
		Las recurrencias locales se consideran la aparición de células del tumor primario en la región escindida en el nivel primario de tratamiento	Local
		Agregados de células tumorales localizados entre 2 y 5 cm del primario	Satelitosis
		Aquellas que se encuentran a 5 o más centímetros del primario, entre éste y los ganglios linfáticos regionales	En tránsito
		Ganglionar	Afectación de ganglio regional a la lesión
		Distancia de la lesión primaria	En la misma lesión >2cm
		Numero de afectaciones	Otros órganos Únicas 2 y mas

7.5. Técnica y Procedimiento

7.5.1. Fuente de información

Fue secundaria, tomada de los expedientes clínicos e informe de biopsia que se encontraron en los archivos del hospital y el servicio de patología.

7.5.2. Técnica de recolección de la información

Primeramente, estableciendo los objetivos del estudio se elaboró instrumento de recolección de la información que contiene variables que forma parte de las características generales de los pacientes de los antecedentes personales relacionados con la aparición de melanoma maligno, la descripción de la manifestación y datos histopatológicos y la forma de recurrencia.

El instrumento fue inédito, en él se recopilaron preguntas, basadas en lo que se ha estudiado como factor para la recurrencia. Una vez elaborado se comprobó que el instrumento llenaba los requisitos para recolectar la información que está en los expedientes y los informes de biopsia, para esto se tomó cinco expedientes y se recabo información contenida en ellos, considerando este procedimiento como prueba piloto. Siendo satisfactorio queda definido el instrumento a utilizar.

La información fue recolectada por la misma investigadora, previa solicitud de permiso a la dirección del hospital y al responsable de Archivo. Se pidió de 20 a 25 expedientes semanales, concluyendo con esta actividad en cuatro semanas posteriormente se iba introducción la información en una base de datos computarizada.

7.6. Plan de análisis

Los datos fueron procesados y analizados en el sistema estadístico de ciencias sociales, SPSS versión 21.0, para Windows. Se realizaron tablas de frecuencia que permitió identificar datos de interés para conocer factores de riesgos que fueron analizados. Para establecer la asociación y el riesgo se usó prueba de significancia estadística como la prueba de Chi Cuadrado, OR, IC. Esto permitió reconocer los factores de riesgo para recurrencia de melanoma maligno.

La presentación de los resultados se hizo en cuadros y gráficos construidos por el programa Microsoft office, Word y PowerPoint.

7.7. Cruce de variables

1. Edad como riesgo asociado a recurrencia de melanoma en pacientes atendidos.
2. Sexo como riesgo asociado a recurrencia de melanoma en pacientes atendidos.
3. Localización de la lesión inicial como riesgo asociado a recurrencia de melanoma en pacientes atendidos.
4. Descripción Histopatológica de la lesión inicial como riesgo asociado a recurrencia de melanoma en pacientes atendidos.

7.8. Aspectos éticos

La información fue utilizada con fines académico, los expedientes no sufrieron ningún cambio o modificación de su contenido, la información se mantiene en anonimato y confidencialidad, no se revelaron nombres de los pacientes ni del personal médico tratante. Los resultados de la información se darán a conocer en la institución para que el personal médico reconozca la importancia de tomar en cuenta esta patología ante un sinnúmero de muchas otras, donde se le dará a conocer el comportamiento de riesgo para recurrencia del melanoma.

VIII. HIPOTESIS

1. Se acepta como hipótesis alternativa que de la mayoría de las variables de la descripción de la lesión primaria del melanoma está relacionada hasta cinco veces más con la recurrencia.
2. Se acepta como hipótesis nula que la recurrencia no se asocia a características de la lesión inicial que esta depende de la edad y genero de los pacientes.

IX. RESULTADOS

El total de pacientes incluidos en el estudio, el 33.3% (20) demostró recurrencia, el grupo de edad de 61 a 91 años fueron los más afectados y de estos el 21.6% el melanoma fue recurrente, el 53.3% fueron del sexo femenino, pero, fue el sexo masculino el 18.3% que presento más recurrencia de esta patología, estas dos variables no tuvieron asociación estadísticamente significativa $p>0.05$. en ambos casos. (Ver tabla 1).

La localización de la lesión inicial que presentaron el 40.0% fue en el pie derecho, principalmente localizados en los dedos y las plantas, de estos el 16.6% presentaron recurrencia, el 8.3% la localización de la lesión que recurrió fue en el pie izquierdo y el 3.3% fue en cara. El tamaño de la lesión 0.3 a 5cm la presentó el 83.3% de los cuales el 25.0% tuvieron recurrencia estas dos variables mencionada no tenían asociación estadísticamente significativa. Se observó que el aspecto de la lesión era mixto en 40.0% y de este grupo recurrió el 21.6% siendo de manera estadísticamente significativa la relación $X^2=7.8$, $p=0.005$, $OR=4.8$ y el $IC=1.5 - 15.4$, según datos identificados. El otro aspecto de la lesión más frecuente fue hiperpigmentado en 36.6% pero solo el 8.3% fue que presentó recurrencia sin valor significativo $p>0.05$.

Otro elemento de la lesión encontrado en 5.0% la presencia de un nódulo satélite y fue el 1.6% que presentó recurrencia. El procedimiento terapéutico y diagnóstico que presentó la mayoría, fue biopsia excisional en 45.0% del total de estos recurrieron el 15.0%. Estas dos variables el valor de $p=1$ lo que representa que tanto los casos y los controles tenían la misma probabilidad de presentar recurrencia. Los otros procedimientos realizados fueron amputaciones y resección local amplia en 20.0% en ambos grupos respectivamente.

El tipo histológico de la lesión identificada fue el melanoma maligno tipo nodular en 55.0% de los pacientes de estos el 21.6% presentaron recurrencia sin asociación significativa, el otro tipo que no presentó asociación fue el 28.3% de los que tuvieron Melanoma lentiginoso Acral donde el 11.6% presentó recurrencia. El 21.6% que recurrieron la lesión del total que fue el 56.6% con melanoma que presentaron ulcera la lesión no tenía valor significativo la asociación. El espesor de la lesión Breslow con 2.01 a 4mm fue en 48.3% recurriendo en este caso el 11.6%, de los que la medición fue $>4mm$ que correspondía al 51.6% recurrieron el 21.6%, ambos indicadores no se asociaban de manera significativa.

El índice mitótico ≥ 1 mitosis mm^2 fue evidente en 83.3% de los cuales todos los que tuvieron recurrencia el 33.3% lo presentaban siendo un indicador significativo, $X^2=6.0$, $p=0.014$, $OR=1.6$ y el $IC=1.3 - 2.0$, según datos identificados. Al tomar en cuenta el nivel de Clark la hipodermis y la dermis reticular la presentaban el 31.6%, pero la recurrencia fue un

poco mayor en 13.3% en la dermis reticular pero ambos casos no fueron estadísticamente significativos. (Ver tabla 2).

Los márgenes afectados por los melanomas invasivo de tamaño 0,1 - 0.9cm fue frecuente en 50.0% de los pacientes y los que tuvieron >1cm fue presentado en 31.6% de estos recurrieron más 16.6% que el grupo anterior mencionado, pero ambos no tenían valor significativo, este mismo comportamiento fue observado al identificar que el margen profundo 0,1-0.9 cm en 43.3% y el margen profundo > 1cm el 41.6% siendo más recurrente este último con 16.6%, pero los que tenían margen profundo 0,1-0.9 cm tenían asociación no estadísticamente significativa $X^2=4.1$, $p=0.043$, $OR=0.3$ y el $IC=0.09 - 0.98$ respectivamente.

La invasión linfovascular del melanoma encontrado en 18.3% con recurrencia de 11.6% también tenía asociación estadísticamente no significativa demostrando $X^2=5.5$, $p=0.018$, $OR=0.2$ y el $IC=0.05 - 0.8$ respectivamente. La infiltración intratumoral por linfocito fue identificado en 18.3% de los melanomas que recurrieron y el número de ganglio 1 a 3 afectado más frecuente que recurrieron fueron 6.6% sin asociación significativo ambos indicadores.

El tiempo entre la aparición y el tratamiento inicial ≤ 1 año fue 53.3% y > 1 año el 46.6% recurriendo más el 20.0% de este último grupo sin asociación estadísticamente significativa. El 83.3% de los pacientes no recibieron quimio ni radioterapia. De esto el 20.0% presentaron recurrencia con un riesgo de hasta 12 veces más que en los que recibieron. Siendo $X^2=11.7$, $p=0.001$, $OR=12.6$ y el $IC=2.3 - 67.9$. El estadiaje histológico de la lesión del paciente demostró que para el tipo de Pt4b fue identificado en 25.0% de los pacientes con recurrencia del 13.3% donde $X^2=3.6$, $p=0.058$ mayor que 0.05 por lo que no demuestra asociación estadísticamente significativa. (Ver tabla 3).

La característica que demostró la recurrencia de la lesión inicial de melanoma en 13.3% el tipo fue local y ganglionar este mismo porcentaje presentaban metástasis a otro órgano siendo el más afectado 10.0% pulmón. (Ver tabla 4).

X. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Al observar el porcentaje de recurrencia de melanoma se puede mencionar que es alto demostrando cifras mayores de 30.0% tomando en cuenta que no fue incluido el 100% de todo, sino la proporción de 2 controles por cada caso que presentaron recurrencia. Tal como menciona en algunos estudios coincide al referir la frecuencia mayor en la población de la tercera edad, se menciona que la estimación de casi la mitad de quienes alcanzan 65 años de edad han tenido o tendrán por lo menos una neoplasia maligna en piel, a pesar que puede ser

curado totalmente, pero depende de una detección oportuna. También se menciona que todas las muertes relacionadas con el cáncer cutáneo, el melanoma explica el 75% de ellas, demostrando alto grado de severidad. (Zuluaga Sepúlveda, Arellano Mendoza, & Ocampo Candiani, 2016).

Según se dice que la sobrevida de los pacientes que presentan melanoma depende mucho de la detección oportuna de recurrencia pero el inconveniente es que no existe un protocolo médico que lo menciona y la mayoría de veces para poderlo detectar depende de los pacientes durante el resto de su vida, ya que una vez que se presenta el melanoma es una constante de por vida, que va a presentar recurrencia. (Mezzadri & Fernández Vila, 2012). Ante esta reflexión será que el sexo femenino es capaz de estar pendiente de valorar su lesión más que los hombres, se demuestra que este tipo de tumor es más frecuente en mujeres, así fue demostrado en este estudio, con la misma afirmación referidas por algunos estudios a nivel de latino américa, pero en relación a la recurrencia los hombres fueron lo que más presentaron esta complicación.

Las mujeres tienen un mejor pronóstico en estadios I y II al parecer porque consultan de forma precoz. Un estudio con 488 pacientes reportó una tasa de supervivencia a 10 años del 86% en mujeres sin enfermedad metastásica comparado con un 68% en hombres con iguales características, y un estudio en Chile con 162 pacientes mostró que los hombres tienen un riesgo de morir 2 veces mayor que las mujeres. En cuanto a las recurrencias, las mujeres se presentan generalmente con enfermedad local y con menor frecuencia con recurrencia en nodos linfáticos regionales o a distancia en menor proporción. En caso de recaída a distancia, la supervivencia no cambia entre los dos géneros. (Quiroga Jiménez, 2014).

Más de la mitad de los pacientes la afectación inicial fue en los pies, inusualmente de lo que se ha pensado sobre la exposición de radiaciones solares como factor carcinogénico, que pudiera estar en dependencia de áreas expuestas como se menciona en la literatura que refiere ser en los brazos cara y tronco. Para considerar la relación luz solar- melanoma, es necesario que el paciente haya tenido tres o más quemaduras solares, con ampollas, antes de los 20 años. (Martínez Jáñez, 2017). Aunque no existe una relación estadísticamente significativa la frecuencia de recurrencia es alta esto pudiera depender del sitio inicial de la lesión que en más de la mitad fueron afectados los pies tanto derecho como izquierdo y se

sabe según referencia bibliográfica que son localizaciones de alto riesgo de peor pronóstico. (Quiroga Jiménez, 2014).

Según la característica de la lesión solamente había asociación estadísticamente significativa para la recurrencia con el tipo de aspecto mixta, el índice mitótico ≥ 1 , aunque las características del mayor porcentaje demostraban elementos de peor pronóstico, como; el tipo de melanoma nodular que son más proliferativo por su crecimiento vertical, el espesor de Breslow >4 , el nivel de Clark que involucraba la dermis reticular, el margen profundo $>1\text{cm}$, la presencia de ulceraciones del melanoma y la infiltración intratumoral de linfocito. Estos resultados son muy frecuentes en la mayoría de todos los pacientes, que de cierta forma influyen en los resultados como valor asociado a recurrencia, además que se puede mencionar como la razón por que hay solo dos elementos de la descripción de la lesión que tienen asociación estadísticamente significativa a pesar que muchos de los pacientes incluyendo más los controles tienen indicadores de peor pronóstico, este resultado genera la incertidumbre, si serán en algún momento muy próximo los nuevos casos de recurrencia o si realmente no tuvieron mayor seguimiento para determinar que no tuvieron recurrencia definitivamente.

Se conoce que muchos de los que fueron considerados controles tenían más de un año que no presentaban seguimiento. Si partimos esta condición de falta de seguimiento es obvio que el resultado de la falta de quimioterapia o radioterapia es un elemento que puede haberse realizado, pero no está registrado tanto para los casos como los controles, ya que de acuerdo a las características que se observa era necesario su indicación y se logra ver que de 20 casos con recurrencia se les hizo a 8 pacientes y hubieron 2 pacientes de los controles que se les efectuó también, de ahí la sospecha, que el diagnóstico de recurrencia este subestimado. El estadiaje un tercio de los pacientes, demuestra lo que se viene comentando melanoma $>4\text{mm}$ de espesor con presencia de ulceración, La presencia de ulceración disminuye la supervivencia en todos los estadios tumorales.

Observando las características de los melanomas que recurrieron los satelitis, los que estaban a distancia y los ganglionares presentan más de la mitad de todas las recurrencias asociados también en 8 casos con la presencia de metástasis a otro órgano, demostrando de

cierta manera que los componentes descriptivos de la lesión, aunque no sea demostrable en su mayoría su asociación están fuertemente vinculada a la mayoría de todos los casos y posibilidad que ocurra o no recurrencia puede que dependa del tiempo en que se identifiquen, ya que el riesgo de peor pronóstico es alto y en cualquier momento puede contribuir para darse la recurrencia.

En un estudio transversal realizado en Colombia entre 2009 y el 2011 para determinar los factores pronósticos utilizado para el estadiaje, La sensibilidad del diagnóstico clínico encontrada fue del 75,4% y la especificidad del 89%, (Quiroga Jiménez, 2014), es decir que contractado esto al estudio realizado con los elementos histopatológico para determinar la recurrencia, se necesitaría controlar clínicamente al pacientes por lo menos 2 años.

XI. CONCLUSIONES

1. El Melanoma demostró ser una patología que afecta más a la población de mujeres y a los de la tercera edad. La recurrencia fue identificada más en varones, aunque estos datos no tienen un valor significativo para su relación.
2. Los elementos de la descripción de la lesión inicial que se relacionan con la recurrencia de manera significativa fueron el tipo mixto del melanoma el índice mitótico ≥ 1 con un riesgo en el primero de 4 veces y de 1.6 veces en el segundo,

rechazando la hipótesis alternativa, donde la mayoría se relacionaban hasta cinco veces más no sucediendo de esta manera.

3. También se rechaza la hipótesis nula ciertas características que se asociaron a la recurrencia, aunque algunas no fueron de manera significativa y los elementos de la edad y sexo no se asociaron de manera significativa.
4. Los resultados identificados para confirmar las hipótesis demuestran en definitiva una falta de definición de los grupos, para determinar la recurrencia, ya que las variables de asociación de la descripción de la lesión están fuertemente vinculadas con el grupo control, y esto se debe fundamentalmente al seguimiento de los pacientes.
5. Se puede mencionar según las características que se describe de la lesión inicial puede influir la falta de quimioterapia o radioterapia para la recurrencia de la lesión inicial. Más que determinar el estadio ante el reconocimiento de una falta de seguimiento.

XII. RECOMENDACIONES

A nivel de servicio de patología

1. Continuar con este estudio a fin de determinar los factores relacionados a la recurrencia considerando la definición correcta de los grupos partiendo fundamentalmente de seguimiento que tuvieron los pacientes.

2. Establecer la aplicación de normativa para establecer unánimemente los estadiaje del melanoma ya que demuestra debilidades entre la descripción de los hallazgos de la lesión y el estadiaje.
3. Permitir en los reportes de patología orientar sobre el pronóstico y riesgo de recurrencia para el seguimiento de los pacientes con melanoma.

A nivel de la institución hospitalaria.

1. Considerar que esta patología es importante el manejo conjunto y secuencial con los niveles de atención primaria para dar seguimiento principalmente en el periodo de 1 años a los pacientes con esta patología.
2. Generar la información sobre los casos más probables de recurrencia y emitirlos a los SILAIS correspondiente a la procedencia de los pacientes para su búsqueda y remisión al hospital para realizarle valoración.
3. Crear alianza con institutos internacionales del cáncer para conseguir realizar control de calidad a las muestras de estudios realizados en este hospital.

XIII. BIBLIOGRAFIA

- Denninghoff, V., Falco, J., Curutchet, P., & Elsner, B. (2006). Estudio del ganglio centinela. Diagnóstico y tratamiento del melanoma maligno cutáneo, estadios I y II. *MEDICINA*, 144-146.
- Gutiérrez Vidrio, R. M., & Cortés Lozano, N. (2007). Confrontando al melanoma en el siglo XXI. *Med Cutan Iber Lat Am* , 3 - 13.

- Hospital Escuela Roberto Calderon. (2014 - 2017). *Registro de seguimiento de pacientes con Melanomas*. Managua: MINSA.
- Marcova, J., Ferreres, J. R., Penin , R. M., Piulats, J. M., Caminal, J. M., & Fabra, A. (2011). *Análisis descriptivo de los patrones de recidiva cutánea en los pacientes con melanoma*. Barcelona : Hospital Universitari de Bellvitge,.
- Martínez Jáñez, N. (2017). *Melanoma*. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica.
- Martínez Saíd, H., Padilla Longoria, R., Alfeiran Ruiz, A., León, E., Barra Martínez, R., & Beltrán Ortega, A. (2005). Manejo del melanoma recurrente o localmente avanzado (lesiones satélites y en tránsito). *Ier Consenso Nacional de Expertos en Melanoma del Capítulo de Tumoresde Piel y Melanoma de la Sociedad Mexicana de Oncología y la Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología*. (págs. 24 - 26). Mexico, D.F: Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.
- Martínez, O., & Teller, T. (20 de Marzo de 2015). Cáncer de piel en aumento. (F. Cardoza, Entrevistador)
- Messeguer, F., Agustí Mejías, A., Traves, V., Alegre, V., Oliver, V., & Nagore, E. (2012). *Factores de riesgo para el desarrollo de metástasis cutáneas locorregionales como forma única de recaída en los pacientes con melanoma*. Valencia .
- Mezzadri, N. A., & Fernández Vila, J. M. (2012). *Melanoma Cutáneo*. Buenos Aires : Hospital Alemán de Buenos Aires.
- Pértegas Díaz, S., & Pita Fernández, S. (2002). *Cálculo del tamaño muestral en estudios de casos y controles*. A Coruña: Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

- Quiroga Jiménez, L. d. (2014). *Descripción de las características y factores pronósticos histopatológicos del melanoma maligno cutáneo en material recibido en el laboratorio de patología de la Clínica Universitaria Colombia entre el 2009 y 2011*. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia.
- Rodríguez Barboza, R., & Diaz Placencia, J. (2002). Niveles de Clark recurrencia y sobrevida en Melanoma maligno cutáneo. *Dermatol. peru*, 183-188.
- Salazar, J., Romero, Z., Romero, N., Payares, Y., Castillo, Y., & Mavárez, C. (2010). Frecuencia de neoplasias malignas en piel. *Multiciencia* , 287 - 293.
- Schmerling, R. A., Loria, D., Cinat, G., Ramos, W. E., Cardona, A. F., Sánchez, J. L., . . . Buzaid, A. C. (2011). Cutaneous melanoma in Latin America: the need for more data. *Rev Panam Salud Publica.* , 431 - 8.
- Trisal, V. (2006). *El melanoma recurrente es más prevalente de lo que se habia pensado*. California : HealthDay.
- Zuluaga Sepúlved, M. A., Arellano Mendoza, I., & Ocampo Candiani, J. (2016). Actualización en el tratamiento quirúrgico del melanoma cutáneo primario y metastásico. *Cirugía y Cirujanos*, 77 - 84.
- Timothy M. Johnson, MD, University of Michigan Medical School, Ann Arbor; Vernon K. Sondak, MD, (2004) Melanoma Margins: The Importance and Need for More Evidence-Based Trials H. *Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, Fla*

XIV. ANEXOS

ANEXOS 1.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACION

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua

UNAN – MANAGUA

Tema: Factores asociado a recurrencia de melanoma en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Roberto calderón. Managua. Enero 2014 - Diciembre 2017.

Nota: Los datos a recolectar será de los expedientes clínico y reporte Histopatológico de los pacientes.

I. Características Generales del paciente

Edad: _____ años Sexo: _____ #. exp: _____

II. Descripción de la lesión primaria.

Localización. _____

Tamaño del Tumor: _____

Aspecto de la lesión. Ulcerada ___ Nodular ___ Macular ___ mixta ___ Hiperpigmentada ___ Acrómicas ___
necrótica ___

Nódulo satélite _____

Procedimiento biopsia excisional ___ biopsia, punch ___ biopsia, incisional ___ Amputación ___

No especificado _____

Tipo Histológico. _____

Espesor tumoral Breslow (mm) ≤ 1 ___ 1,01-2,00 ___ 2,01-4,00 ___ $> 4,00$ ___

Índice mitótico. <1 (mitosis/mm²) ___ ≥ 1 (mitosis/mm²) ___

Niveles de Clark: I (intraepidérmico), ___ II (zona de unión), ___ III (dermis papilar), ___ IV (dermis reticular), ___ V (hipodermis), ___

Microsatélite

___ No identificado ___ Presente ___ No puede ser determinado

Márgenes

Los márgenes periféricos #

Margen Afectado por melanoma invasivo: <0.1 cm: ___ 0.1-0.9 cm: ___ >1 cm: ___

Margen profunda (aplicable a tumor invasivo solamente)

<0.1 cm: ___ 0.1-0.9 cm: ___ > 1 cm: ___

Invasión linfovascular ___ No identificado ___ Presente ___ No puede ser determinado

Neotropismo ___ No identificado ___ Presente ___ No puede ser determinado

La regresión Tumoral ___ No identificado ___ Presente ___ No puede ser determinado

Infiltración Intratumoral por linfocitos: ___ No identificado ___ Presente ___ No puede ser determinado

Ganglios linfáticos regionales

___ No hay ganglios linfáticos enviadas o encontraron

Nº de ganglios linfáticos afectados: ___ + Especificar ubicación (s) #: _____

Tiempo entre la aparición y el tratamiento inicial _____

Terapéutica inicial. _____

Recibió Quimio o Radioterapia. _____

Estadaje Histopatológico de la lesión inicial. Según (AJCC). _____

Tiempo de que duro el diagnóstico de Recurrencia _____

III. Característica de la recurrencia.

Recurrencia primaria _____

Tipo de Recurrencia. Local ___ Satelitos ___ En tránsito ___ Ganglionares ___ A distancia: _____

Distancia de la lesión primaria. ___ cm metástasis a otro órgano _____ Metástasis a ganglios ___

ANEXOS 2.**RESULTADOS**

Tabla 1.

Características Generales como riesgo asociado a recurrencia de melanoma en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Roberto Calderón de Managua en el periodo de enero 2014 a diciembre 2017.

n=60

Características Generales	Total	Recurrencia de Melanoma		X ²	p	OR	IC
		Si n=20	No n=40				
Edad							
21 a 60 años	18 (30.0)	7 (11.6)	11 (18.4)	0.3	0.55	1.4	0.4 - 4.4
61 a 91	42 (70.0)	13 (21.6)	29 (48.4)				
Sexo							
Femenino	32 (53.3)	9 (15.0)	23 (38.3)	0.8	0.36	0.6	0.2 - 1.7
Masculino	28 (46.6)	11 (18.3)	17 (28.3)				

Fuente: secundaria expedientes clínicos.

Tabla 2.

Descripciones de la lesión primaria como riesgo asociado a recurrencia de melanoma en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Roberto Calderón de Managua en el periodo de enero 2014 a diciembre 2017.

n=60

Descripción de la lesión primaria	Total	Recurrencia de Melanoma		X ²	p	OR	IC
		Si n=20	No n=40				
Localización							
En pie Derecho	24 (40.0)	10 (16.6)	14 (23.3)	1.2	0.26	1.3	0.6 – 5.5
En pie Izquierdo	12 (20.0)	5 (8.3)	7 (11.6)	0.4	0.49	1.5	0.4 – 5.7
Cara	5 (8.3)	2 (3.3)	3 (5.0)	0.1	0.7	4.4	0.2- 8.9
Tamaño de la lesión							
0.3 a 5 cm	50 (83.3)	15 (25.0)	35 (58.3)	0.5	0.2	0.42	0.10 – 1.7
6 a 20 cm	10 (16.6)	5 (8.3)	5 (8.3)				
Aspecto de la lesión							
Mixta	24 (40.0)	13 (21.6)	11 (18.3)	7.8	0.005	4.8	1.5 – 15.4
Hiperpigmentada	22 (36.6)	5 (8.3)	17 (28.3)	1.7	0.18	0.45	0.13 – 1.4
Presencia de (1) Nódulo satélite							
	3 (5.0)	1 (1.6)	2 (3.3)	0.0	1.0	1.0	0.08 – 11.7
Procedimiento realizado							
Biopsia Excisional	27 (45.0)	9 (15.0)	18 (30.0)	0.0	1.0	1.0	0.3 – 2.9
Amputaciones	12 (20.0)	6 (10.0)	6 (10.0)	1.8	0.17	2.4	0.6 – 8.8
Resección local amplia	12 (20.0)	5 (8.3)	7 (11.6)	0.46	0.49	1.5	0.4 – 5.7
Tipo histológico							
Melanoma Malignos tipo nodular	33 (55.0)	13 (21.6)	20 (33.3)	1.2	0.27	1.8	0.6 - 5.6
Melanoma Lentiginoso Acral	17 (28.3)	7 (11.6)	10 (16.6)	0.6	0.41	1.6	0.5 – 5.1
Presencia de Ulceración							
	34 (56.6)	13 (21.6)	21 (35.0)	0.84	0.35	1.6	0.5 – 5.0
Espesor tumoral Breslow							
2,01-4,00mm	29 (48.3)	7 (11.6)	22 (36.6)	0.36	0.54	0.69	0.2-2.3
>4 mm	31 (51.6)	13 (21.6)	18 (30.0)	2.0	0.15	2.3	0.7-7.7
Índice Mitótico							
>= 1 mitosis mm ²	50 (83.3)	20 (33.3)	30(50.0)	6.0	0.014	1.6	1.3 – 2.0
Niveles de Clark:							
Hipodermis	19 (31.6)	6 (10.0)	13 (21.6)	0.03	0.84	0.89	0.2 – 2.8
Dermis reticular	19 (31.6)	8 (13.3)	11 (18.3)	0.9	0.3	1.7	0.5 – 5.4

Fuente: secundaria expedientes clínicos.

Tabla 3.

Descripciones de la lesión primaria como riesgo asociado a recurrencia de melanoma en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Roberto Calderón de Managua en el periodo de enero 2014 a diciembre 2017.

n=60

Descripción de la lesión primaria	Total	Recurrencia de Melanoma		X ²	p	OR	IC
		Si n=17	No n=34				
Margen Afectado por melanoma invasivo							
0,1-0.9 cm	30 (50.0)	7 (11.6)	23 (38.3)	2.7	0.10	0.39	0.1 - 1.2
> 1 Cm	19 (31.6)	8 (13.3)	11 (18.3)	0.9	0.32	1.75	0.56 – 5.4
Margen Profundo							
0,1-0.9 cm	26 (43.3)	5 (8.3)	21 (35.0)	4.1	0.043	0.3	0.09 - 0.98
> 1 Cm	25 (41.6)	10 (16.6)	15 (25.0)	0.8	0.35	1.6	0.5 – 4.9
Invasión Linfovascular							
Presente	11 (18.3)	7 (11.6)	4 (6.6)	5.5	0.018	0.2	0.05 – 0.8
infiltración intratumoral por linfocitos	34 (56.6)	11 (18.3)	23 (38.3)	0.03	0.85	1.1	0.3 – 3.2
Numero de Ganglios Linfáticos afectado							
2 a 3 Ganglios	6 (10.0)	4 (6.6)	3 (5.0)	2.0	0.15	0.3	0.06 - 1.6
Tiempo entre la aparición y el tratamiento inicial							
≤1 año	32 (53.3)	8 (13.3)	24 (40.0)	2.1	0.14	0.4	0.1 - 1.3
> 1año	28 (46.6)	12 (20.0)	16 (26.6)				
No recibió quimioterapia o radioterapia	50 (83.3)	12 (20.0)	38 (63.3)	11.7	0.001	12.6	2.3 –67.9
Estadiaje Histológico							
Pt4b	15 (25.0)	8 (13.3)	7 (11.6)	3.6	0.058	3.1	0.9 - 10.5

Fuente: secundaria expedientes clínicos.

Tabla 4.

Características de la recurrencia de la lesión primaria de melanoma en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Roberto Calderón de Managua en el periodo de enero 2014 a diciembre 2017.

n=60

Característica de la recurrencia	n	%
Tipo de recurrencia		
Local	8	13.3
Satelitosis	2	3.3
A distancia	2	3.3
Ganglionares	8	13.3
Metástasis		
A otro órgano	8	13.3
No metástasis	52	86.6
Órganos Afectado		
Pulmón	6	10.0
Cerebro	1	1.6
Hígado y ganglios	1	1.6
No metástasis	52	86.6

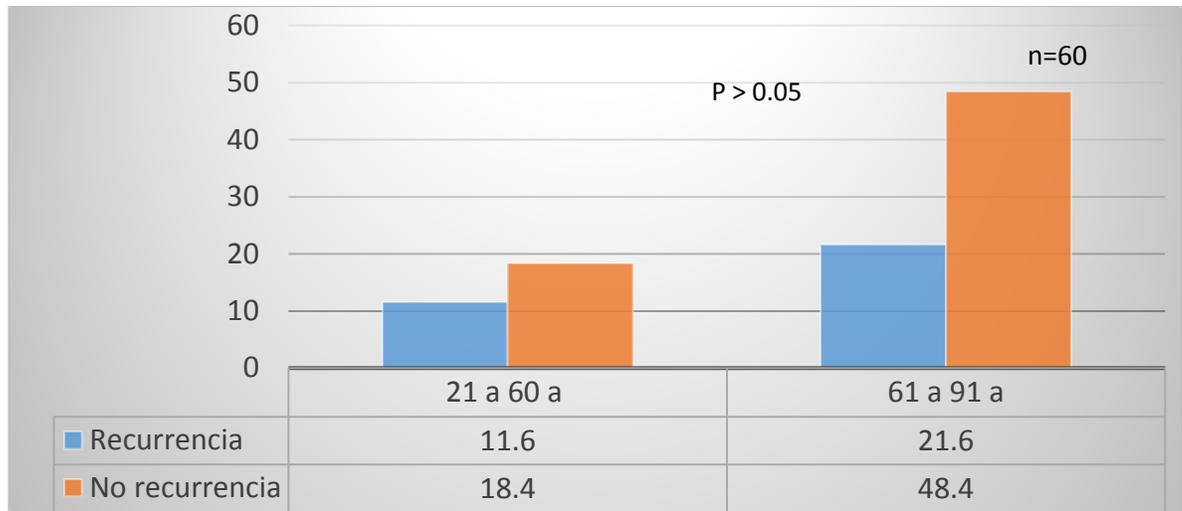
Fuente: secundaria expedientes clínicos.

ANEXOS 3.

RESULTADOS

Gráficos 1.

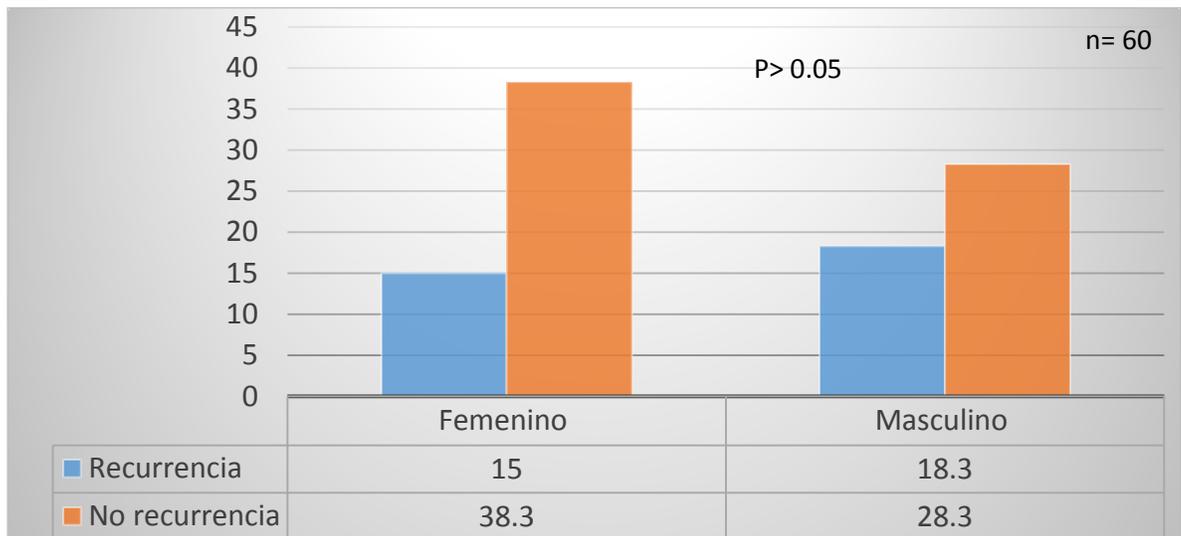
Edad como riesgo asociado a recurrencia de melanoma en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Roberto Calderón de Managua en el periodo de enero 2014 a diciembre 2017.



Fuente; Tabla 1.

Gráficos 2.

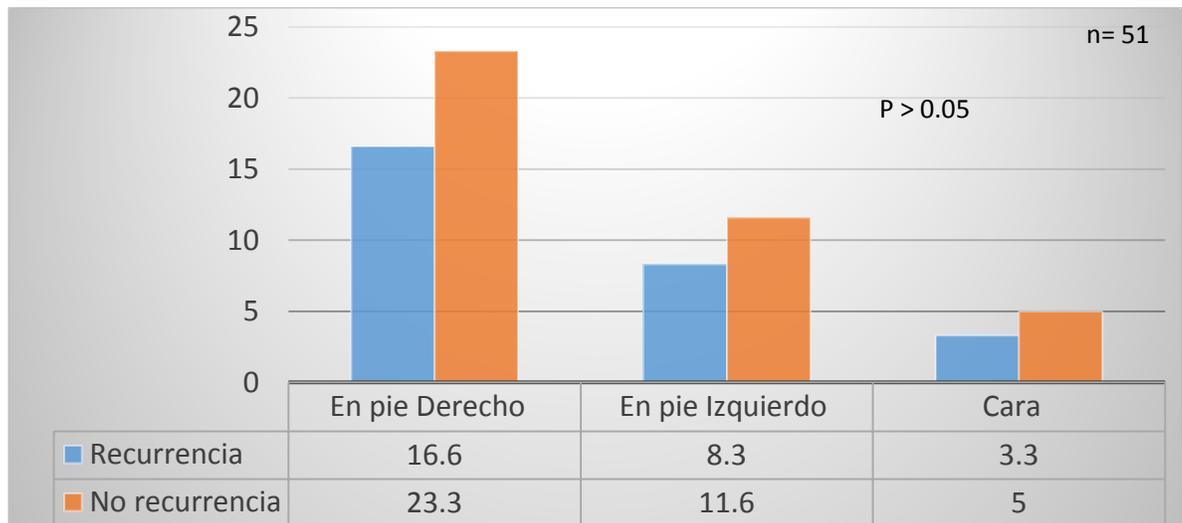
Sexo como riesgo asociado a recurrencia de melanoma en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Roberto Calderón de Managua en el periodo de enero 2014 a diciembre 2017.



Fuente; Tabla 1.

Gráficos 3.

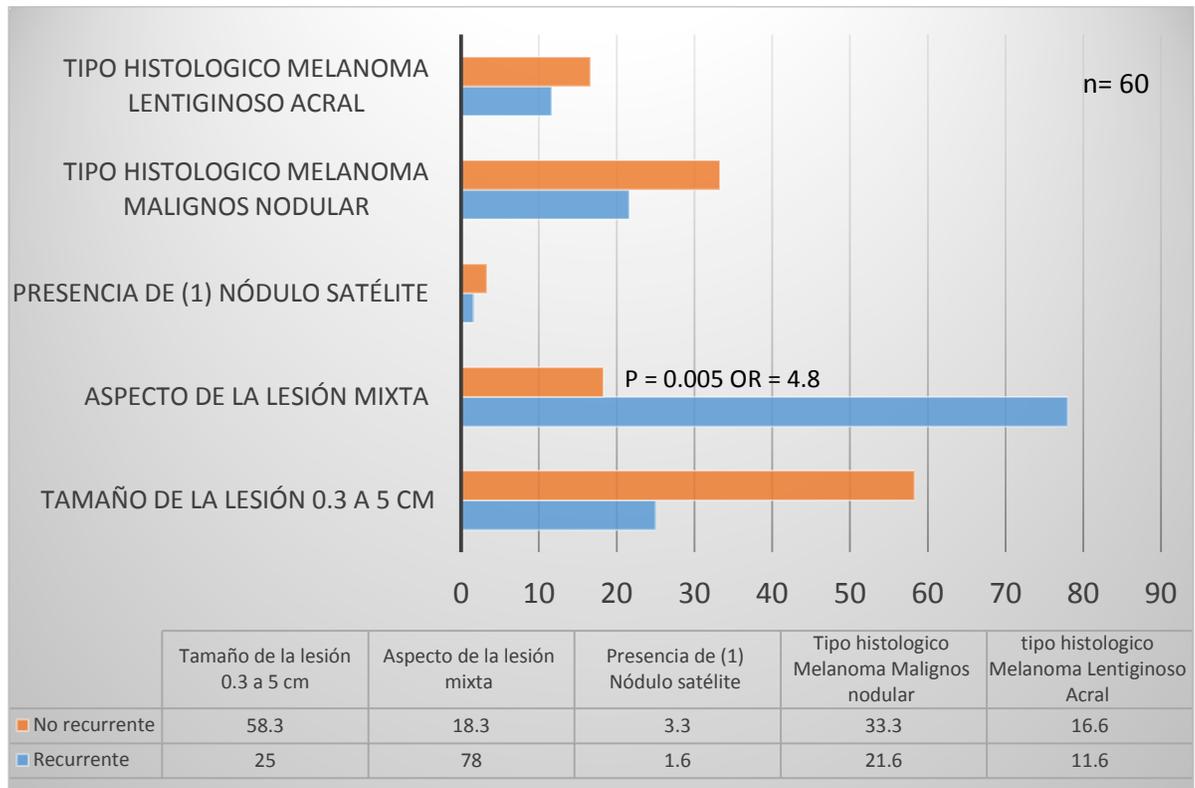
Localización de la lesión inicial como riesgo asociado a recurrencia de melanoma en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Roberto Calderón de Managua en el periodo de enero 2014 a diciembre 2017.



Fuente; Tabla 2.

Gráficos 4.

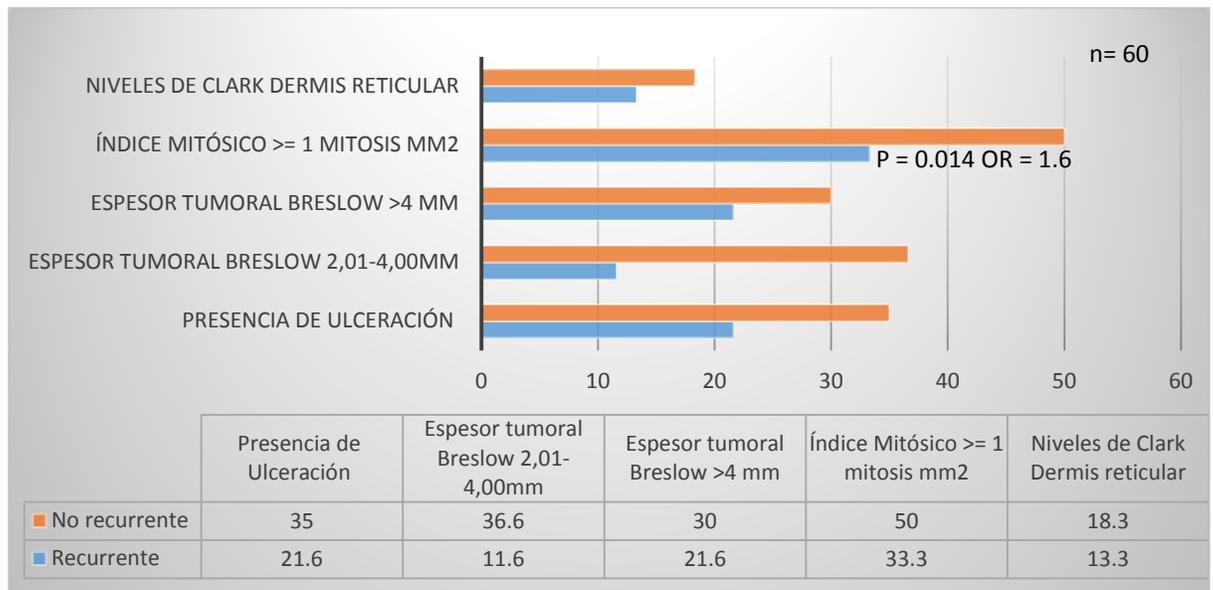
Descripción Morfológica de la lesión inicial como riesgo asociado a recurrencia de melanoma en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Roberto Calderón de Managua en el periodo de enero 2014 a diciembre 2017.



Fuente; Tabla 2.

Gráficos 5.

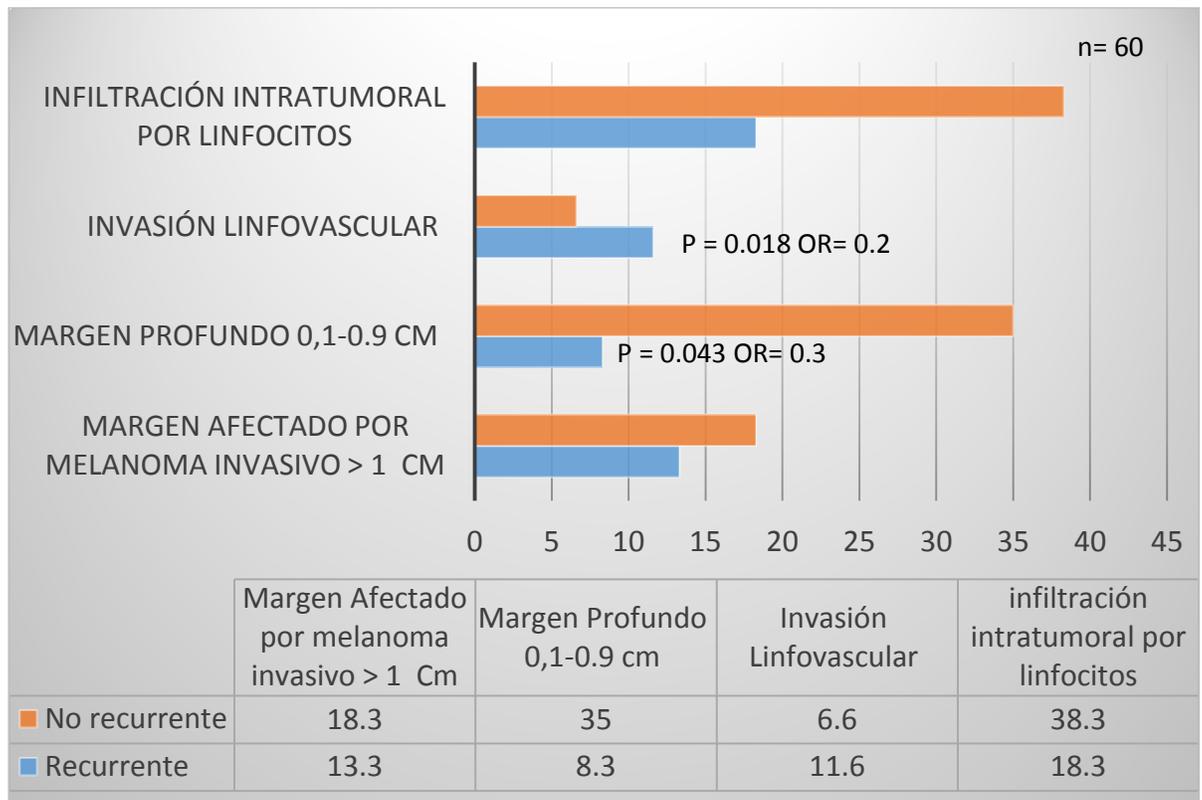
Descripción Histológica de la lesión inicial como riesgo asociado a recurrencia de melanoma en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Roberto Calderón de Managua en el periodo de enero 2014 a diciembre 2017.



Fuente; Tabla 2.

Gráficos 6.

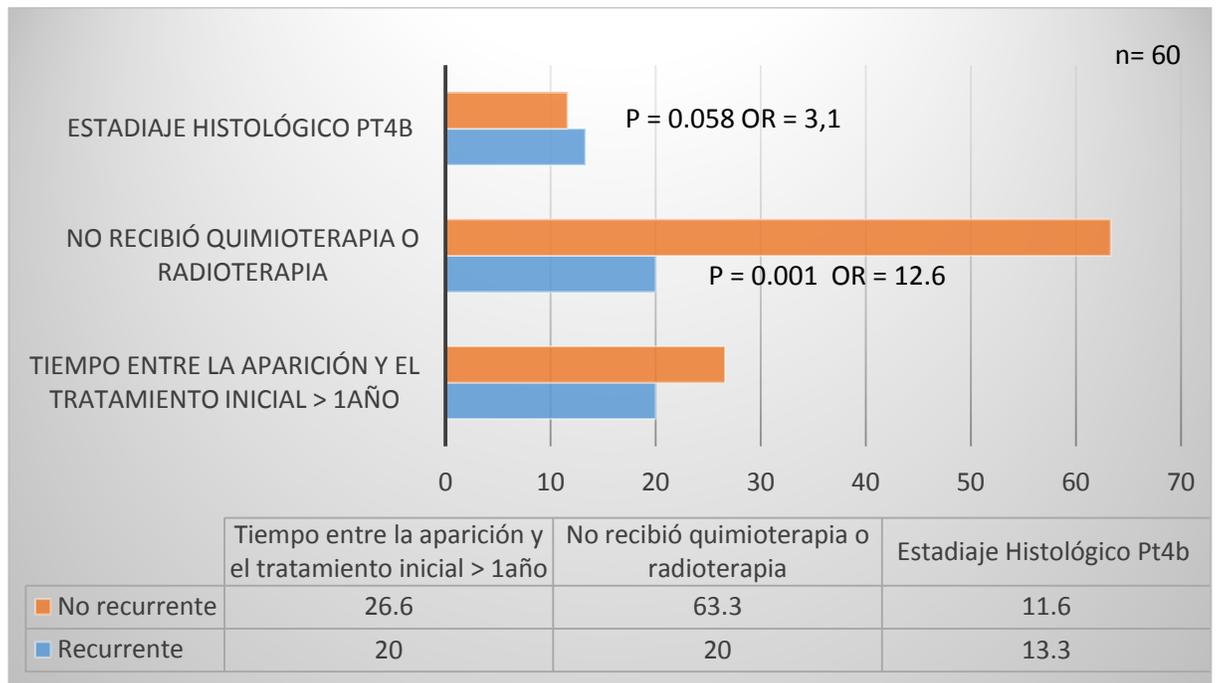
Descripción Histológica de la lesión inicial como riesgo asociado a recurrencia de melanoma en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Roberto Calderón de Managua en el periodo de enero 2014 a diciembre 2017.



Fuente; Tabla 3.

Gráficos 7.

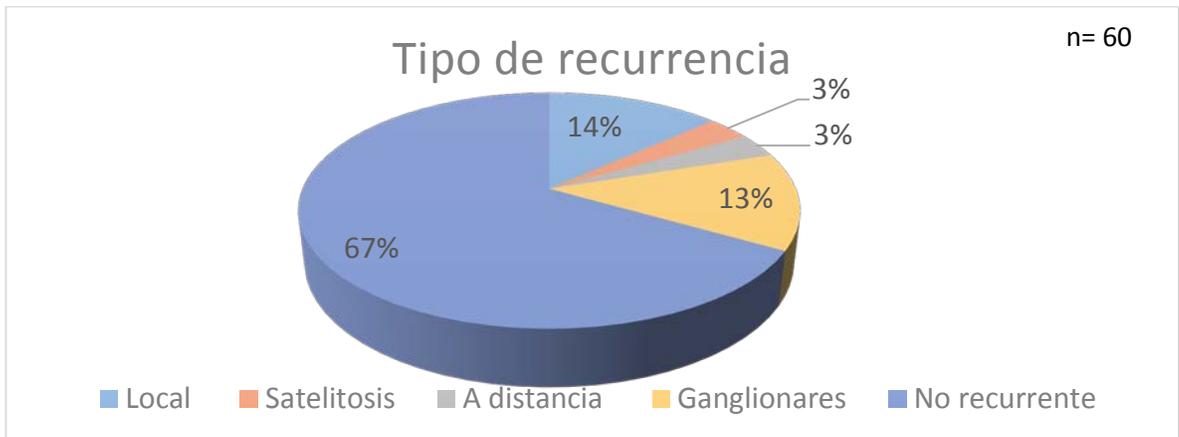
Descripción Histológica de la lesión inicial como riesgo asociado a recurrencia de melanoma en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Roberto Calderón de Managua en el periodo de enero 2014 a diciembre 2017.



Fuente; Tabla 3.

Grafico 8.

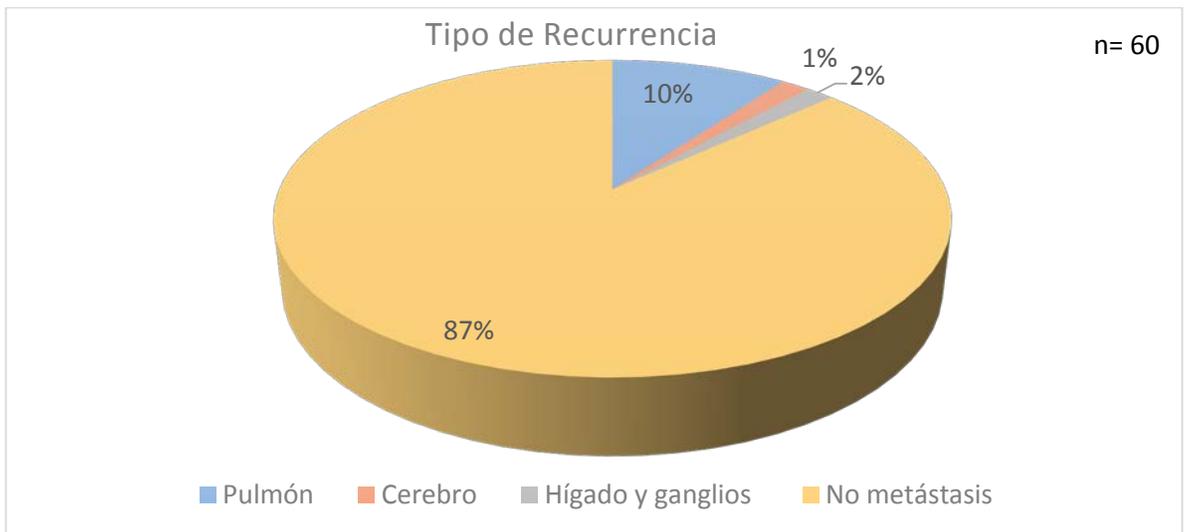
Tipo de recurrencia de la lesión primaria de melanoma en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Roberto Calderón de Managua en el periodo de enero 2014 a diciembre 2017.



Fuente; Tabla 4.

Grafico 9.

Metástasis de recurrencia de la lesión primaria de melanoma en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Roberto Calderón de Managua en el periodo de enero 2014 a diciembre 2017.



Fuente; Tabla 4.