

## Algunos factores pronósticos de interés en el melanoma maligno cutáneo

### Some interesting prognostic factors related to cutaneous malignant melanoma

AlejandroYuri Joan Figueroa,<sup>I</sup> Amnia Díaz Anaya,<sup>II</sup> Jorge Felipe Montero Leon,<sup>III</sup> Lourdes Jiménez Mendes<sup>IV</sup>

<sup>I</sup> Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Departamento de Anatomía Patológica. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Docente Clínicoquirúrgico General «Calixto García Iñiguez». La Habana, Cuba.

<sup>III</sup> Especialista de I Grado en Cirugía General. Asistente de Oncología. Servicio de Ginecología. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

<sup>IV</sup> Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Docente Clínicoquirúrgico 10 de Octubre. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN.** El objetivo de esta investigación fue determinar el valor pronóstico independiente y la supervivencia entre 3 y 5 años de los factores pronósticos clínico-patológicos más importantes, y en cada etapa, según el sistema de estadificación patológica tumor-nódulo-metástasis (TNM), en pacientes con melanoma maligno cutáneo (MMC).

**MÉTODOS.** Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y longitudinal, aplicando el modelo de riesgo proporcional de Cox y el método de Kaplan Meier, dirigido a la búsqueda de diferentes variables de riesgo en pacientes con MMC. Se estudiaron 157 casos de pacientes con MMC, atendidos en un intervalo de 8 años (1993 a 2001), diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de La Habana.

**RESULTADOS.** Las variables pronósticas más poderosas relacionadas con la enfermedad localizada (etapa I y II) fueron el espesor de Breslow (P: 0,000), el índice mitótico (P: 0,004), y el nivel de Clark (P: 0,04); entre las variables relacionadas con la enfermedad regional (etapa III) el número de ganglios linfáticos afectados fue la de mayor peso (P: 0,000) y la más importante en la etapa IV fue la metástasis visceral a distancia (P: 0,003). La supervivencia fue descendiendo según avanzaba la etapa patológica de la enfermedad.

**CONCLUSIONES.** Los factores pronósticos independientes más destacados fueron el índice de Breslow, el número de nódulos linfáticos regionales afectados y las metástasis viscerales a distancia, lo cual está avalado por el consenso mundial. Sin embargo, variables como edad, sexo, sitio de la lesión, ulceración, respuesta inflamatoria hospedero-tumor, subtipo histológico, satelitosis y metástasis en tránsito, distinguidas como indicadores pronósticos independientes en grandes casuísticas, no mostraron significación estadística en este trabajo.

**Palabras clave:** Factores pronósticos, supervivencia, melanoma maligno cutáneo, etapas patológicas.

---

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The aim of present research was to determine the independent prognostic value and the 3 and 5 years survival of more significant clinicopathological prognostic factors and in each stage, according to pathological staging system of tumor-nodule-metastasis (TNM) in patients with cutaneous malignant melanoma (CMM).

**METHODS:** A longitudinal, descriptive and retrospective study was conducted applying the Cox proportional risk form and the Kaplan-Meier method, aimed to search of different risk variables in patients with CMM. We studied 157 patients with CMM, seen during 8 years (1993 to 2001), diagnosed and treated in National Institute of Oncology and Radiobiology of La Habana.

**RESULTS:** The more powerful prognostic variables related to localized disease (stage I and II) were the Breslow density (P: 0,000), the mitosis rate (P: 0,004), and the Clark level (P: 0,04); among the variables related to the regional disease (stage III) the number of lymphatic ganglia involved was the more weighthy (P:0,000) and the more important in Stage IV was the distant visceral metastasis (P:0,003). Survival was decreasing according to the advance of the pathological stage of disease.

**CONCLUSIONS:** The more involved independent prognostic factors were the Breslow rate, the number of involved regional lymphatic nodules and the distant visceral metastasis, which is endorsed by a world consensus. However, variables as age, sex, lesion site, ulceration, host-tumor inflammatory response, histological subtype, satellitosis and transient metastasis, considered as independent prognostic indicators in big casuistries, had not statistical significance in present paper.

**Keywords:** Prognostic factors, survival, cutaneous malignant melanoma, pathological stages.

---

## INTRODUCCIÓN

El pronóstico de un paciente con melanoma maligno cutáneo (MMC) depende de un grupo de variables, y entre ellas la más importante en la lesión primaria es el índice de Breslow o espesor en milímetros del tumor, aunque también existen otros parámetros como son la ulceración, el nivel de Clark, el subtipo histológico, el índice mitótico, la respuesta inflamatoria hospedero-tumor, la regresión tumoral, el tipo de célula neoplásica predominante, la edad, el sexo y la localización del tumor, que pueden representar algún grado de influencia en el pronóstico. Por más de 25 años la importancia relativa de estas variables ha estado sujeta a muchos análisis y se emplean técnicas estadísticas cada vez más sofisticadas.

En 1967 Walker y Duncan introdujeron el método de análisis multivariable, que Cox<sup>1</sup> perfeccionó en 1973 al introducir el modelo de regresión de riesgo proporcional. Comenzando en el decenio de 1970 y continuando hasta la fecha actual, ambos modelos son usados en los estudios de riesgo en pacientes con MMC, donde se señala la importancia de cada variable según la etapa evolutiva de la enfermedad, su papel relativo y su interdependencia con el resto de las otras. A pesar de ello, al estudiar este tópico se encuentra una marcada discrepancia entre los distintos centros de referencia que se han dedicado al tema y, aunque es casi unánime que el espesor tumoral es el principal determinante pronóstico en la lesión primaria, en la mayoría de los estudios hay una inconstancia en el valor pronóstico independiente del resto de las variables.<sup>2</sup>

Balch y colaboradores, empleando el modelo de regresión de riesgo proporcional de Cox,<sup>1</sup> analizaron los factores de riesgo en la supervivencia de 17 600 pacientes procedentes de las mayores series del mundo, con las que reunidas, crearon la mayor base de datos disponible en MMC. Con estos datos validaron la última versión del sistema de estadificación patológica tumor-nódulo-metástasis (TNM).<sup>3</sup>

Motivados por el tema nos propusimos determinar el valor pronóstico independiente de un grupo de factores pronósticos clinicopatológicos en pacientes con MMC atendidos en nuestra institución, para posteriormente determinar la supervivencia con relación a las variables más importantes y con cada estadio, según el sistema TNM.<sup>3</sup>

## MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y longitudinal dirigido a la búsqueda de diferentes variables de riesgo en MMC en un período de 8 años (1993-2001). La información se obtuvo de los archivos de historias clínicas y las boletas de solicitud de biopsias de anatomía patológica del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). Se excluyeron todos aquellos pacientes cuyas lesiones fueron extirpadas con margen quirúrgico insuficiente, cuando se aplicaron medios no quirúrgicos de tratamiento, el seguimiento clínico fue incompleto o la causa de la muerte no se debió al curso irreversible de la enfermedad.

De los factores pronósticos relacionados con la lesión primaria se analizó: a) el espesor de Breslow o mensuración en milímetros y décimas de milímetros de la lesión desde la capa granulosa o desde el fondo de la ulceración en los casos ulcerados hasta el punto de mayor penetración, el cual se evaluó según el TNM<sup>3</sup> en  $\leq 1,0$  mm; 1,0-2,0 mm; 2,01-4,0 mm y  $> 4,0$  mm; b) el nivel de Clark, o

profundidad de invasión del tumor según los planos histológicos de la piel, se dividió en los 5 niveles clásicos descritos:<sup>4</sup> epidermis, dermis papilar, dermis papilar hasta el límite con la dermis reticular, dermis reticular y grasa hipodérmica; c) la ulceración se consideró en presente o ausente; d) el índice mitótico o número de mitosis por milímetros cuadrados en la fase de crecimiento vertical del tumor, se ejecutó acorde con el método de la clasificación de Sydney para MMC de 1982,<sup>2</sup> que los dividió en grado 1 (0 a 1 mitosis/mm<sup>2</sup>), grado 2 (2 a 4 mitosis/mm<sup>2</sup>) y grado 3 (5 o más mitosis/mm<sup>2</sup>); e) la respuesta inflamatoria hospedero tumoral se refirió a la infiltración de linfocitos alrededor y dentro del tumor; f) la clasificación histológica empleada fue la del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los EE.UU. (AFIP).<sup>4</sup>

De los factores pronósticos relacionados con las metástasis locorregionales se evaluó el número de ganglios linfáticos regionales afectados por la enfermedad y la carga tumoral intranodal. El primer parámetro evaluó tanto el número individual como los paquetes de ganglios metastásicos fusionados por la extensión extracapsular. El segundo parámetro midió si las metástasis eran macroscópicas o microscópicas (hallazgo microscópico sin evidencia clínica o radiológica). Estos indicadores se optimizaron según el TNM.<sup>3</sup> Otras 2 variables pronósticas estudiadas en las metástasis locorregionales fueron la presencia de satélites y las metástasis en tránsito.

En las variables de riesgo relacionadas con la metástasis a distancia se estudió el número de sitios metastásicos así como el tipo de órgano afectado; este último se dividió en: no visceral (metástasis a distancia cutánea, subcutánea o ganglionar) y visceral (metástasis pulmonar o en cualquier otra víscera) según Balch<sup>5</sup> y el TNM.<sup>3</sup>

Entre las variables de riesgo relacionadas con la presentación clínica de cada paciente se tuvieron en cuenta la edad, el sexo y la localización anatómica de la lesión.

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

## **RESULTADOS**

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

Las variables pronósticas independientes relacionadas con el estadio I y II de la enfermedad fueron el índice de Breslow (P: 0,000), el índice mitótico (P: 0,004) y el nivel de Clark (P: 0,04). El primero de ellos constituyó, además, un factor de riesgo en la supervivencia global, y las otras dos fueron pronósticos en la transición de la enfermedad localizada hacia la diseminación regional (etapa III) (tabla). La supervivencia fue inversamente proporcional al espesor de Breslow, y las más bajas correspondieron a lesiones mayores de 4 mm de grosor (71,6 % y 43,5 % entre 3 y 5 años cada uno).

**Tabla. Análisis de regresión de Cox para 97 pacientes con melanoma maligno cutáneo, en etapas I y II**

VARIABLES	B	SE	x <sup>2</sup> Wald	df	p Sig.	Exp (B)
Edad	0,117	0,171	0,467	1	0,495	1,124
Sexo	0,272	0,361	0,568	1	0,451	1,312
Localización	0,192	0,149	1,664	1	0,197	1,212
Breslow	1,323	0,297	19,814	1	0,000	3,754
Clark	-0,451	0,228	3,905	1	0,048	0,637
Ulceración	-0,003	0,409	0,000	1	0,994	0,997
Índice mitótico	0,707	0,244	8,359	1	0,004	2,028
Subtipo histológico	0,232	0,180	1,665	1	0,197	1,261
Respuesta linfocitaria	0,175	0,234	0,559	1	0,455	1,191

B: Coeficiente de la ecuación; ES: Error estándar; X<sup>2</sup> Wald: Ji al cuadrado; df: Grado de libertad; P Sig: Error, significación < 0,05; Exp (B): Exponencial del coeficiente de la ecuación.

Entre las variables de riesgo relacionadas con el estadio III la de mayor peso fue el número de ganglios linfáticos regionales invadidos, con un valor de significación de P: 0,000 similar al índice de Breslow, y se observó como la supervivencia disminuía a medida que aumentaba el número de ganglios metastásicos. La subcategoría N3 tuvo el peor pronóstico con una supervivencia a los 3 y 5 años de 57,8 % y 23,6 % respectivamente.

Las metástasis a distancias quedaron como el parámetro de mayor significación estadística (P: 0,003) en la etapa IV cuando se compara con otras variables importantes de la enfermedad locorregional o de la lesión primaria, con una supervivencia significativamente mayor en pacientes con metástasis no viscerales que los que la tuvieron, con un 48 % y 26 % cada uno y una supervivencia ligeramente más reducida para los casos que presentaron compromiso pulmonar (20 %) que para el resto de las localizaciones viscerales (28,5 %).

La supervivencia mantuvo una curva descendente a medida que se incrementaba la etapa patológica de la enfermedad. La más prolongada correspondió al estadio IA con 97,1 % y 90 % a los 3 y 5 años respectivamente; las más bajas se encontraron en la etapa IV con 63,4 % y 32,6 % en iguales períodos de tiempo ([figura](#)).

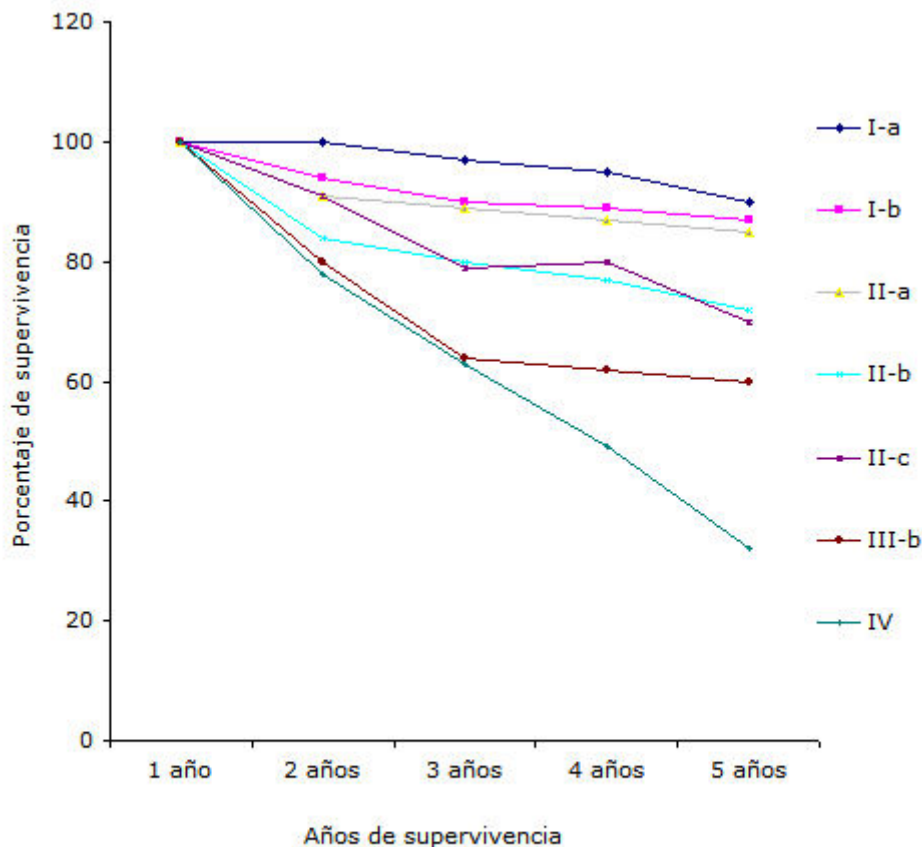


Figura. Curva de supervivencia según las etapas patológicas del TNM para MMC. INOR (1993-2001).

## DISCUSIÓN

El índice de Breslow constituye uno de los indicadores de factores de riesgo aislados más poderosos, lo cual se encuentra fundamentado en numerosos trabajos, tanto en grandes como pequeñas series, que lo validan como un parámetro de supervivencia global.<sup>6-10</sup> En esta investigación encontramos un incremento progresivo en la mortalidad según aumentaba el espesor de la lesión, lo cual coincide plenamente con la bibliografía consultada, la que atribuye una relación directamente proporcional entre el riesgo de recurrencia local o metástasis a distancia con el grosor del tumor. Sin embargo, algunos autores limitan su importancia pronóstica al estadio I y II,<sup>11-14</sup> y en raros casos los melanomas finos ( $\leq 1$  mm) han presentado metástasis regional,<sup>7,15</sup> algo que no pudimos comprobar en nuestra serie.

El rango mitótico del componente dérmico en la fase de crecimiento vertical del tumor tiene una correlación inversamente proporcional con la supervivencia, y constituye un parámetro estadístico independiente de supervivencia global en muchos análisis multivariable.<sup>2,7,13</sup> Clark y colegas reportaron una supervivencia en 8 años de un 95 % en pacientes con tumores que no tenían mitosis, un 79,4 % en lesiones con menos de 6 mitosis/mm<sup>2</sup> y de un 38,2 % en casos con más de 6 mitosis/mm<sup>2</sup>.<sup>16</sup> En este trabajo este indicador quedó en cuarto lugar (P: 0,004), precedido por el índice de Breslow, el número de ganglios regionales afectados y las metástasis a distancia; su valor pronóstico quedó limitado a la enfermedad localizada (estadio I y II), como señalan algunos autores,<sup>9,12,17</sup> con una

supervivencia del 54 % y 48 % a los 3 y 5 años, respectivamente, para los casos con un índice mitótico de grado III.

La supervivencia decrece cuando la profundidad del tumor se incrementa y lesiones que alcanzan un nivel IV de Clark independientemente del espesor de Breslow se asocian a un pronóstico más pobre.<sup>18,19</sup> Este parámetro, tradicionalmente considerado un indicador pronóstico independiente de la supervivencia global,<sup>7,10,15,20</sup> está siendo desplazado cada día más por el índice de Breslow, por la relativa subjetividad que lleva medir los planos histológicos de la piel comparado con la objetiva mensuración del otro método.<sup>7,10,11,20,21</sup> En la actualidad su valor pronóstico está subordinado a lesiones  $\leq 1\text{mm}$ .<sup>3,10,11</sup> Esta variable obtuvo la menor significación estadística con las supervivencias más bajas en el nivel IV con un 78,9 y 50,8 % a los 3 y 5 años.

Tanto el número de ganglios como la carga tumoral intranodal (macrometástasis y micrometástasis) constituyen potentes indicadores pronósticos de la etapa III: a mayor número de ganglios regionales afectados menor supervivencia.<sup>2,7,10,11,22</sup> En la serie de Balch de 8500 pacientes el rango de supervivencia a 10 años fue del 40 % para pacientes con un ganglio afectado; disminuyó al 26 % para los que tenían entre 2 a 4 ganglios y al 15 % para los que tenían 5 o más ganglios metastásicos.<sup>6</sup> Desde los últimos 15 años se presta gran atención a la presencia de micrometástasis como un indicador pronóstico;<sup>2,10,11,22,23</sup> en nuestro medio no practicamos la técnica del ganglio centinela para determinar su presencia, pero aún así en 2 casos se reportaron micrometástasis como un hallazgo de biopsia en linfadenectomía profiláctica. Esta subcategoría no evidenció importancia en esta casuística, sobre todo si se toma en cuenta el número de pacientes y su evolución favorable.

Los factores de riesgo más importantes para los pacientes con enfermedad metastásica a distancia (estadio IV) son el número<sup>5</sup> y los órganos afectados por el proceso; y corresponde a las metástasis viscerales el pronóstico más sombrío.<sup>2,5,10,11</sup> Las estadísticas documentan un intervalo medio de supervivencia entre el 23,6 % y el 9,5 % a los 3 y 5 años (promedio de vida entre 6 y 18 meses).<sup>3</sup> En una casuística numerosa de pacientes, la supervivencia estuvo inversamente relacionada con el número de sitios metastásicos y los casos con una metástasis distante tuvieron una media de 7 meses, aquellos con 2 sitios llegaron a 4 meses y los que mostraron 3 o más sitios sólo vivieron aproximadamente 2 meses.<sup>5</sup> Aunque el número de metástasis por paciente no constituyó para nosotros un indicador de peso, se evidenció que la supervivencia fue significativamente mayor en pacientes con metástasis no viscerales, y ligeramente más reducida en los casos que presentaron afectación pulmonar con relación al resto de las metástasis viscerales, al contrario de lo descrito en otros trabajos.<sup>3,11</sup>

Concluimos que los factores de riesgo con un alto valor pronóstico independiente de la supervivencia global fueron, según las etapas patológicas de la enfermedad, el índice de Breslow, el número de ganglios linfáticos regionales invadidos y las metástasis a distancia, lo cual confirma el criterio mundialmente reconocido para estas variables; en las etapas I y II el rango mitótico tumoral y el nivel de Clark cobraron alguna significación estadística aunque sin ninguna influencia en las etapas más avanzadas. Otros factores pronósticos como la edad, el sexo, la localización de la lesión primaria, la ulceración, la respuesta inflamatoria hospedero-tumoral, el subtipo histológico, la satelitosis y las metástasis en tránsito, no constituyeron variables de riesgo independientes. Finalmente las metástasis pulmonares mostraron una supervivencia ligeramente menor que el resto de las metástasis viscerales, al contrario de los resultados de otros autores.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cox DR. Regression model and life tables (with discussion). *J Stat Soc (B)*. 1972;34:187-220.
2. Azzola MF, Shaw MH, Thompson JF. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma. *Cancer* 2003;97:1447-52.
3. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ. Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. *J Clin Oncol*. 2001;19:3635-48.
4. Elder DE, Murphy GF. Atlas of tumor pathology. Melanocytic tumor of the skin. 3rd series. Fascicle 2, Washington DC:AFIP;1990. Pp. 103-63.
5. Balch CM, Soong SJ, Murad TM. A multifactor analysis of melanoma IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). *J Clin Oncol* 1983;1(2):126-34.
6. Balch CM, Soong SJ, Shaw HM. An analysis of prognostic factors in 8500 patients with cutaneous melanoma. En: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober AJ, Soong SJ, editors. *Cutaneous Melanoma*. 2<sup>nd</sup> Ed. Philadelphia: Lippincott; 1992. Pp. 165-87.
7. Iftikhar A. Malignant melanoma: prognostic indicators. *May Clin Proc* 1997;72:356-61.
8. Messaris GE, Konstadoulakis MM, Ricaniadis N. Prognostic variables for patients with stage III malignant melanoma. *Eur J Surg* 2000;166(3):233-9.
9. Scolyer RA, Shaw HM, Thompson JF. Interobserver reproducibility of histopathologic prognostic variables in primary cutaneous melanoma. *Dermatology*. 2004;209(1):5-12.
10. Crowson AN, Magro CM, Mihm MC. Prognosticators of melanoma, the melanoma report and the sentinel lymph node. *Modern Pathology*. 2006;19:S71-S87.
11. Homsy J, Kashani-Sabet M, Messina JL. Cutaneous melanoma: prognostic factors. *Cancer Control*. 2005;12(4):223-9.
12. Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R. Prognostic factors in localized invasive cutaneous melanoma: high value of mitotic rate, vascular invasion and microscopic satellitosis. *Melanoma Res*. 2005;15(3):169-77.
13. Barnhill RL, Katzen J, Spatz A. The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol*. 2005;32(4):268-73.
14. Nagore Enguidanos E, Oliver Martinez V, Botella Estrada R. Prognostic factors of localized malignant melanoma: study of 639 patients. *Med Clin (Barc)*. 2005;124(10):374-5.



15. Massi D, Franchi A, Santucci M. Prognostic factors in thin cutaneous malignant melanoma. *Pathologica*. 2002;94(6):282-9.
16. Clark WH, Elder DE, Guerry D. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer* 1989;81:1893-904.
17. Francken AB, Shaw HM, Thompson JF. The prognostic importance of tumor mitotic rate confirmed in 1317 patients with primary cutaneous melanoma and long follow-up. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(4):426-33.
18. Milo Y, Tamir G, Robinpour M. Epidemiology and prognostic factors in cutaneous malignant melanoma. *Harefuah*. 1995;128(12):745-51,824.
19. Ralph L, Corsetti, Heidi M. Thin less or equal level III and IV melanomas are higher risk lesions for regional failure and warrant sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*, 2000;7(6):201-4.
20. Ilmonen S, Kariniemi AL, Vlaykova. Prognostic value of tumour vascularity in primary melanoma. *Melanoma Res* 1999;9(3):273-8.
21. Marghoab AA, Koenig K, Bittencourt FV. Breslow thickness and Clark level in melanoma: Support for including level in pathology reports and in American Joint Committee on Cancer Staging. *Cancer* 2000;88(3):589-95.
22. Bevilacqua RG, Coit DG, Rogatko A. Axillary's dissection in melanoma. Prognostic variables in node-positive patients. *Ann Surg* 1990;212(2):125-31.
23. Yee VS, Thompson J, McKinnon JG, et al. Outcome in 846 cutaneous melanoma patients from a single center after a negative sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2005;12(6):429-39.

Recibido: 27 de junio de 2009.

Aprobado: 16 de agosto de 2009.

*Alejandro Joan Figueroa*. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR).  
Calle 29 y F, El Vedado. La Habana, Cuba.

Correos electrónicos: [ajuan60@yahoo.es](mailto:ajuan60@yahoo.es) y [jorgemontero@infomed.sld.cu](mailto:jorgemontero@infomed.sld.cu)