

Variables pronósticas de pacientes con melanomas gruesos. Análisis de 362 casos

Estefanía Aguilar-Romero,^{1,2} Jazmín D. Chávez-Hernández,¹ César Zepeda-Najar,³
Rosa A. Salcedo-Hernández⁴ y Leonardo S. Lino-Silva^{1*}

¹Anatomía Patológica, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México; ²Programa AFINES, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México; ³Cirugía Oncológica, Hospital Ángeles Tijuana, Tijuana, B.C.; ⁴Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México. México

Resumen

Antecedentes: Los estudios sobre factores pronóstico de melanoma están basados en poblaciones caucásicas, con predominio de melanomas delgados ($Breslow < 3 \text{ mm}$). Los pacientes mexicanos muestran predominio de melanomas gruesos ($Breslow \geq 3 \text{ mm}$). **Objetivo:** Identificar factores asociados al pronóstico de pacientes con melanomas gruesos. **Material y métodos:** Se analizó la influencia pronóstica de factores clinicopatológicos en 362 melanomas gruesos. **Resultados:** La mediana de $Breslow$ fue de 7 mm, 271 (74.9 %) pacientes tuvieron melanoma acral y 49 (13.5 %) melanoma nodular. El 56.6 % de los pacientes se encontró en etapa clínica [EC] III), 269 (74.3 %) tenía ulceración y 15 (4.1 %) márgenes positivos. Las variables asociadas con menor supervivencia global [SG] fueron la EC ($p < 0.001$), $Breslow$ ($p = 0.044$), ulceración ($p = 0.004$), mitosis ($p < 0.001$) y margen < 2 cm ($p < 0.001$). En el análisis multivariante los factores que influyen en SG fueron la EC, mitosis y el margen quirúrgico. **Conclusiones:** En pacientes con melanomas gruesos la SG es influida por un margen positive, mitosis y EC.

PALABRAS CLAVE: Melanoma. Breslow. Melanoma acral. Índice mitósico. Pronóstico.

Prognostic variables in patients with thick melanomas. Analysis of 362 cases

Abstract

Background: Studies on prognostic factors in melanoma are based on Caucasian populations, with a predominance of thin melanomas ($Breslow < 3 \text{ mm}$). Mexican patients show a predominance of thick melanomas ($Breslow \geq 3 \text{ mm}$). **Objective:** To identify factors associated with the prognosis of patients with thick melanomas. **Material and methods:** The prognostic influence of clinicopathological factors was analyzed in 362 thick melanomas. **Results:** The $Breslow$ median was 7 mm, 271 (74.9 %) patients had acral melanoma and 49 (13.5 %) nodular melanoma. The 56.6 % of patients were found in clinical stage [CS] III), 269 (74.3 %) had ulceration, and 15 (4.1 %) had positive margins. The variables associated with lower overall survival [OS] were CS ($p < 0.001$), $Breslow$ ($p = 0.044$), ulceration ($p = 0.004$), mitosis ($p < 0.001$) and margin < 2 cm ($p < 0.001$). In the multivariate analysis, the factors influencing OS were CD, mitosis, and the surgical margin. **Conclusions:** In patients with thick melanomas, OS is influenced by a positive margin, mitosis and CS.

KEY WORDS: Melanoma. Breslow. Acral melanoma. Mitotic index. Prognosis.

Correspondencia:

*Leonardo S. Lino-Silva

E-mail: saul.lino.sil@gmail.com

0016-3813/© 2019 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 27-05-2020

Fecha de aceptación: 16-07-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000332

Gac Med Mex. 2021;157:215-219

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

El melanoma cutáneo es una neoplasia maligna potencialmente agresiva cuya incidencia continúa aumentando. En casos avanzados, las opciones terapéuticas son limitadas y existe una búsqueda continua de factores pronósticos novedosos y posibles objetivos de tratamiento. El actual sistema de estadificación TNM (*Tumor, Node, Metastasis*) del American Joint Committee on Cancer se basa en análisis de supervivencia multivariantes de casi 39,000 pacientes con melanoma.¹ Según estos análisis, los indicadores pronósticos más poderosos conocidos en pacientes con melanoma localizado son el grosor del tumor (espesor de Breslow), la ulceración y el recuento mitótico, en ese orden. Sin embargo, los estudios conocidos sobre estos factores pronóstico de melanoma, así como la epidemiología y características clinicopatológicas están basadas en poblaciones de origen caucásico, cuyos melanomas más comunes son aquellos fuertemente asociados con la exposición solar y son predominantemente del tipo diseminación superficial, además de mostrar predominio de melanomas delgados (Breslow < 3 mm).

Los pacientes mexicanos con melanoma tienen algunas diferencias clinicopatológicas distintivas, como el predominio del subtipo acral lentiginoso, así como presentarse con tumores con mayor espesor de Breslow.² Dado que la mayor parte de los pacientes en nuestra población presentan estas características clínicas y patológicas únicas, y dado que se presentan en etapas patológicas más avanzadas, es necesario identificar factores que nos permitan discriminar mejor el pronóstico de estos pacientes. Si bien la mayoría caerá en etapas patológicas avanzadas (pT3 y pT4) e intrínsecamente pudieran tener mal pronóstico, pensamos que aun en este grupo de pacientes la supervivencia global puede estar influida por factores patológicos que permitan identificar aquellos pacientes con peor pronóstico y así poder establecer estrategias de tratamiento encaminadas a mejorar su expectativa de vida. En la literatura solo dos estudios han explorado variables patológicas asociadas con el pronóstico en pacientes con melanomas gruesos,^{3,4} sin embargo, son trabajos dirigidos a encontrar marcadores específicos (como linfocitos intratumorales) y en poblaciones caucásicas. Es necesario entonces identificar estos factores para mejorar la atención de los pacientes, en especial, pacientes mexicanos, y esta información podría extrapolarse a las

poblaciones latinoamericanas, que comparten antecedentes genéticos similares. El objetivo de este trabajo es identificar en melanomas gruesos (Breslow > 3 mm), actores clinicopatológicos asociados al pronóstico de los pacientes. Nuestra hipótesis de trabajo es que los pacientes con melanomas gruesos tienen factores pronósticos adicionales que permiten estratificarlos en grupos de riesgo.

Material y métodos

Los datos fueron recogidos retrospectivamente de la base de datos del Departamento de Anatomía Patológica de nuestra institución, un centro de referencia nacional. Se identificaron un total de 1,209 pacientes con un diagnóstico confirmado histológicamente de melanoma entre el 2010 y el 2015 que tenían un espesor de Breslow > 3 mm. Todos los pacientes tuvieron atención completa y seguimiento en nuestra institución. Se excluyeron pacientes con tratamientos previos, enfermedad recurrente, melanoma de mucosas y melanoma *in situ*, así como pacientes sin seguimiento. Los 362 pacientes restantes fueron analizados en este estudio.

Se registraron variables demográficas, preoperatorias, patológicas y de desenlaces. La estadificación clínica se realizó mediante tomografía computarizada, examen físico y valores séricos de lactato deshidrogenasa. Todos los pacientes fueron examinados cada tres meses durante los primeros dos años, y cada seis meses a partir de entonces. Las variables de desenlace se dividieron de la siguiente manera: la cirugía se consideró adecuada si el melanoma se había extirpado con márgenes quirúrgicos apropiados (que definimos como adecuados si el grosor de Breslow > 2 cm).³ El desenlace primario de nuestro trabajo fue la supervivencia global.

Los datos se analizaron utilizando el paquete SPSS 24.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.). La relación entre variables categóricas se analizó mediante la prueba de χ^2 y para variables numéricas la prueba U de Mann-Whitney. La estimación de la distribución acumulativa de la supervivencia en grupos separados se calculó de acuerdo con el método de Kaplan-Meier, con el tiempo de la cirugía como la fecha de entrada. Las diferencias en la supervivencia observada entre los grupos se probaron mediante pruebas de *log-rank*. El análisis multivariante se realizó utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox con selección progresiva hacia adelante. Todos

los valores p fueron bilaterales, con *hazard ratios* (HR) con intervalos de confianza (IC) del 95 %.

Resultados

Los datos de 1,219 pacientes se resumen en la Tabla 1; 713 (58.5 %) pacientes eran mujeres, y la mediana de edad era 57 años (rango 15-92). Los subtipos clinicopatológicos más comunes fueron el melanoma acral lentiginoso en 271 (74.9 %) pacientes y el melanoma nodular en 49 (13.5 %). La mediana de grosor de Breslow fue de 7 mm. El grupo de Breslow más común fue los que tenían entre 4 y 7 mm. Todos los pacientes tenían ganglio centinela y de estos, el 56.6 % tenía metástasis. La ulceración estuvo presente en 269 (74.3 %) pacientes y los márgenes quirúrgicos fueron inadecuados en 15 (4.1 %) pacientes. La etapa clínica más común fue la etapa III. La relación neutrófilos:linfocitos elevada (≥ 2) fue encontrada en 188 (51.9 %) pacientes.

En el análisis de supervivencia univariante (Tabla 2) se identificó que las variables estadísticamente asociadas con una menor supervivencia global fueron la etapa clínica ($p < 0.001$), ganglio centinela positivo ($p < 0.001$), el espesor de Breslow ($p = 0.044$), ulceración ($p = 0.004$), presencia de actividad mitósica ($p < 0.001$), un margen inadecuado ($p < 0.001$) y una relación neutrófilos:linfocitos aumentada ($p = 0.037$). En el análisis multivariante (Tabla 3) los factores que demostraron ser un factor independientemente asociado con la supervivencia global fueron la etapa clínica, la actividad mitósica y el margen quirúrgico.

Discusión

En este estudio de 362 pacientes con melanomas gruesos identificamos que el subtipo más común fue el melanoma acral y que los factores asociados independientemente con la supervivencia global fueron la etapa clínica, la actividad mitósica y el margen quirúrgico. En el análisis univariante se evidenció que el Breslow continúa siendo un predictor importante de la supervivencia, con una supervivencia decreciente conforme aumenta el espesor de Breslow. Además, se identificó que la relación neutrófilos:linfocitos aumentada disminuye la supervivencia global.

Hasta donde sabemos, los estudios de marcadores pronósticos en el melanoma cutáneo grueso son muy limitados.^{4,5} En la evaluación del melanoma cutáneo, las características microscópicas son cruciales, no solo

para el diagnóstico sino también para el pronóstico, como el grosor del tumor, la ulceración y el recuento mitósico de acuerdo con la última clasificación TNM. A pesar del conocimiento actual de los indicadores pronósticos en el melanoma cutáneo, los desenlaces del paciente pueden ser impredecibles. Las metástasis a distancia pueden aparecer en casos con tumores primarios gruesos sin otras características de pronóstico desfavorables conocidas; en contraste, no se puede observar recurrencia o muerte en casos con tumores primarios gruesos en el seguimiento a largo plazo. En este contexto, existe una demanda de una mejor precisión pronóstica y un tratamiento y seguimiento más acertado. En nuestra población los pacientes, como se evidencia en nuestros resultados, generalmente acuden con tumores grandes en etapa avanzada, donde su pronóstico pareciera sombrío. En los estudios existentes los factores pronóstico ya conocidos se asocian con peor supervivencia.⁴ Sin embargo, en nuestros pacientes la ulceración no resultó asociada con peor pronóstico.

Interesantemente, en el análisis univariante encontramos que una relación neutrófilo:linfocito incrementada se asoció con peor pronóstico y, aunque no mantuvo esta asociación en el análisis multivariante, al ser un marcador asociado con la inflamación podría brindar cierta información pronóstica en nuestros pacientes, quizás como un marcador indirecto de la respuesta inflamatoria asociada al melanoma.^{6,7}

Una resección quirúrgica con margen suficiente es un componente del estándar de atención para melanomas cutáneos primarios susceptibles de cirugía. Determinar el alcance de esa escisión ha sido un foco de análisis considerable desde las primeras descripciones del melanoma. En 2011, el *Swedish Melanoma Study Group* y el *Danish Melanoma Group* publicaron los resultados de su ensayo colaborativo escandinavo, que asignó al azar a 936 pacientes con melanoma cutáneo > 2 mm de Breslow a someterse a resección con márgenes quirúrgicos de 2 o 4 cm. Los autores concluyeron que los márgenes de resección de 2 cm eran suficientes y seguros para pacientes con melanoma > 2 mm.⁸ Nuestros hallazgos confirman esto, pues incluso teniendo espesores de Breslow muy grandes (la mitad de nuestra población tiene un Breslow > 7 mm), un margen negativo se asocia de manera independiente con una mejor supervivencia global (HR = 0.315, IC 95 %: 0.154-0.646, $p = 0.002$).

Tabla 1. Variables clínicas y patológicas de 362 pacientes con melanoma

Variable	Valores
Edad (años), mediana (mínimo-máximo)	58 (18-73)
Grupos de edad, conteo (%)	
< 40 años	40 (11)
≥ 40 años	322 (89)
Sexo, conteo (%)	
Mujer	207 (57.2)
Hombre	155 (42.8)
Etapa clínica, conteo (%)	
II	157 (43.4)
III	205 (56.6)
Subtipos, conteo (%)	
Acral	271 (74.9)
Nodular	49 (13.5)
Diseminación superficial	42 (11.6)
Espesor de Breslow en mm, mediana (mínimo-máximo)	7 (3-60)
Grupos de espesor (Breslow), conteo (%)	
3-4 mm	93 (25.7)
4.1-7 mm	119 (32.9)
7.1-10 mm	62 (17.1)
> 10 mm	88 (24.3)
Ulceración, conteo (%)	
No	93 (25.7)
Sí	269 (74.3)
Mitosis, mediana (mínimo-máximo)	0 (0-60)
Mitosis, conteo (%)	
≤ 1 mitosis	225 (62.2)
> 1 mitosis	137 (37.8)
Margen quirúrgico, conteo (%)	
Adecuado	347 (95.9)
Inadecuado (< 2 cm)	15 (4.1)
Diámetro mayor en mm, mediana (mínimo-máximo)	26 (1-190)
Relación neutrófilos: linfocitos, mediana (mínimo-máximo)	2 (0.58-17)
Relación neutrófilos: linfocitos, conteo (%)	
< 2	174 (48.1)
≥ 2	188 (51.9)
Promedio de seguimiento, media (desviación estándar)	41.12 (39)
Desenlace, conteo (%)	
Vivo	264 (72.9)
Muerto	98 (27.1)
Supervivencia global a 5 años (%)	66.9 %

Las limitaciones de nuestro estudio son las inherentes a su naturaleza retrospectiva y el hecho de que no es un estudio basado en la población, sino un estudio basado en un centro de referencia. En

Tabla 2. Variables clínicas asociadas a la supervivencia de 362 pacientes con melanoma

Variable	Media de supervivencia (meses)	Supervivencia global a 5 años	Valor de p
Sexo			
Hombre	110.5	61.2	0.523
Mujer	93.7	70.2	
Edad			
< 40 años	126.4	74.9	0.144
≥ 40 años	104.4	65.8	
Etapa clínica			
IIA	106.857	85.7	< 0.001
IIB	139.230	85.7	
IIC	103.028	69.6	
IIIA	89.919	78.4	
IIIB	110.367	77.8	
IIIC	75.370	67.2	
Subtipo			
Acral	103.8	63.4	0.093
Nodular	128.5	84.4	
Diseminación superficial	107.2	71.4	
Ganglio centinela			
Negativo	127	78	< 0.001
Positivo	89.4	57.1	
Grupos de Breslow			
3-4 mm	122.818	76.9	0.044
4.1-7 mm	107.898	70.2	
7.1-10 mm	82.720	54.6	
> 10 mm	91.613	56.7	
Ulceración			
No	NC	82.7	0.004
Sí	NC	61.9	
Mitosis			
No	121.3	77.3	< 0.001
Sí	90.0	50.8	
Margen			
Adecuado	110.6	68.9	< 0.001
Inadecuado (< 2 cm)	27.1	12.9	
Relación neutrófilos: linfocitos			
< 2	116.1	72.2	0.037
≥ 2	98.5	61.6	

NC =no calculado.

este contexto generalmente hay un sesgo en la presentación (enfermedad más avanzada o recurrencia); sin embargo, los resultados se determinaron solo mediante la evaluación de aquellos pacientes que fueron tratados inicialmente en el centro.

Tabla 3. Análisis multivariante de factores asociados con la supervivencia de 362 casos de melanoma

Variable	Hazard ratio	Intervalo de confianza al 95 %	Valor de p
Mitosis (≥ 1 versus <1)	2.491	1.644-3.755	< 0.001
Etapa (etapa II versus III)	1.349	1.169-1.556	< 0.001
Relación neutrófilos: linfocitos (< 2 versus ≥ 2)	1.222	0.809-1.846	0.340
Grupos de Breslow (4 grupos, referencia Breslow de 3 mm)	1.131	0.941-1.361	0.190
Ulceración (ausente versus presente)	0.685	0.379-1.237	0.210
Margen (adecuado versus inadecuado < 2 cm])	0.315	0.154-0.646	0.002

En conclusión, identificamos que en los pacientes con melanoma en etapas II y III con espesor de Breslow > 3 mm la supervivencia es influida por la actividad mitótica, un margen positivo y la etapa clínica (presencia de metástasis ganglionares). Nuestro análisis univariante sugiere un papel de la relación neutrófilo:linfocito y el pronóstico en pacientes con melanomas gruesos, papel que debe investigarse mas a fondo. Un margen negativo en este tipo de pacientes se asocia con un incremento notable en la supervivencia global.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Miller R, Walker S, Shui I, Brandmüller A, Cadwell K, Scherrer E. Epidemiology and survival outcomes in stages II and III cutaneous melanoma: a systematic review. *Melanoma Manag.* 2020;7(1):MMT39.
- Lino-Silva LS, Domínguez-Rodríguez JA, Aguilar-Romero JM, Martínez-Said H, Salcedo-Hernández RA, García-Pérez L, et al. Melanoma in Mexico: Clinicopathologic features in a population with predominance of acral lentiginous subtype. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(13):4189-94.
- Balch CM, Soong SJ, Smith T, Ross MI, Ursis MM, Karakousis CP, et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol.* 2001;8(2):101-8.
- Ladstein RG, Bachmann IM, Straume O, Akslen LA. Tumor necrosis is a prognostic factor in thick cutaneous melanoma. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(10):1477-82.
- Rao UN, Lee SJ, Luo W, Mihm MC Jr, Kirkwood JM. Presence of tumor-infiltrating lymphocytes and a dominant nodule within primary melanoma are prognostic factors for relapse-free survival of patients with thick (T4) primary melanoma: pathologic analysis of the e1690 and e1694 intergroup trials. *Am J Clin Pathol.* 2010;133(4):646-53.
- Gimotty PA, van Belle P, Elder DE, Murry T, Montone KT, Xu X, et al. Biologic and prognostic significance of dermal Ki67 expression, mitoses, and tumorigenicity in thin invasive cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):8048-56.
- Haanen JB, Baars A, Gomez R, Weder P, Smits M, de Gruijl TD, et al. Melanoma-specific tumor-infiltrating lymphocytes but not circulating melanoma-specific T cells may predict survival in resected advanced-stage melanoma patients. *Cancer Immunol Immunother.* 2006;55(4):451-8.
- Ethun CG, Delman KA. The importance of surgical margins in melanoma. *J Surg Oncol.* 2016;113(3):339-45.