

**“CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLOGICA E INMUNOFENOTÍPICA
DEL MELANOMA ORAL EN UNA MUESTRA
DE PACIENTES DE GUATEMALA”**

Tesis presentada por:

MARINA ISABEL GONZÁLEZ ARAGÓN

**Ante el Tribunal de la Facultad de Odontología de la Universidad de San Carlos de
Guatemala, que practicó el Examen Público, previo a optar al Título de:**

CIRUJANA DENTISTA

Guatemala, octubre de 2005.

JUNTA DIRECTIVA DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Decano:	Dr. Eduardo Abril Gálvez
Vocal Primero:	Dr. Sergio Armando García Piloña
Vocal Segundo:	Dr. Guillermo Alejandro Ruiz Ordóñez
Vocal Tercero:	Dr. César Mendizábal Girón
Vocal Cuarto:	Br. Pedro José Asturias Sueiras
Vocal Quinto:	Br. Carlos Iván Dávila Álvarez
Secretaria Académica:	Dra. Cándida Luz Franco Lemus

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PÚBLICO

Decano:	Dr. Eduardo Abril Gálvez
Vocal Primero:	Dr. Sergio Armando García Piloña
Vocal Segundo:	Dr. César Mendizábal Girón
Vocal Tercero:	Dra. Julia Ninneth Melgar Cardona
Secretaria Académica:	Dra. Cándida Luz Franco Lemus

DEDICO ESTE ACTO

A Dios: El Señor de mi vida... el que hizo posible en mí, creer que podía caminar la milla extra.

Al valor que no se ve: El cual siento y creo.

A mis inolvidables padres: Dr. Carlos González Cordón y Olguita de González, los cuales no están presentes, pero donde estén estarán orgullosos de mi triunfo académico.

A mis hijos: César Augusto y Ana, Maribel y Michelle. A quienes amo y han sido el motivo de mi valentía, coraje y esfuerzo.

A mis nietecitos: Nicolle Marie y Sebastián André, por su alegría que ilumina mi vida.

A mis hermanos: Olga Alicia, Carlos Humberto, Raúl Eduardo, Luis Fernando y Ana Olivia, por ser la semilla que dejaron mis padres.

A toda mi familia y amigos que me quieren y quiero.

DEDICO ESTA TESIS

A mis compañeros y amigos Carmen Duarte, Ingrid Villagrán, Margarita Ericastilla, Cándida Franco, Patricia Hernández, Nimrod Contreras, Carlos García Villavicencio, Eduardo Cobar, Salvador Espinoza, Edgar Sánchez, Leopoldo Pérez, todo mi afecto y amistad. Por su valiosa ayuda durante mi Ejercicio Profesional Supervisado a los doctores Sergio García Piloña y Guido Ramos. A mi amigo y hermano Humberto Arriaza.

A mis queridas amigas Anemarie de Godoy, Zully de Rodríguez y Karin de Arévalo, y especialmente a mis compañeras y hermanas del grupo de “La Costura”

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

Tengo el honor de someter a su consideración mi trabajo de tesis intitulado: **CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA E INMUNOFENOTÍPICA DEL MELANOMA ORAL EN UNA MUESTRA DE PACIENTES DE GUATEMALA**, conforme lo demandan los Estatutos de la Facultad de Odontología de la Universidad de San Carlos de Guatemala, previo a optar al Título de:

CIRUJANA DENTISTA

Agradezco a los doctores Román Carlos, Julia Nineth Melgar, Víctor Hugo Lima, Manuel Miranda y Edwin Milián; por su valiosa colaboración, para la realización de esta investigación.

Y a ustedes distinguidos miembros del Honorable Tribunal Examinador, reciban mis más altas muestras de respeto y consideración.

ÍNDICE

Sumario	01
Introducción	02
Planteamiento del Problema	03
Justificación	04
Revisión de Literatura	05
Objetivos	28
Hipótesis	29
Variables	30
Materiales y Métodos	31
Resultados	34
Discusión de Resultados	45
Conclusiones	50
Recomendaciones	52
Bibliografía	53
Anexos	60

SUMARIO

Con el propósito de conocer las características clínico-patológicas y epidemiológicas de pacientes con melanoma oral en una clínica privada de patología de referencia, con práctica exclusiva de región de cabeza y cuello, en la ciudad de Guatemala, se realizó un estudio retrospectivo de 15 años en una muestra total de 16 pacientes con diagnóstico establecido de melanoma oral. Se realizó una descripción microscópica de cada corte histológico para cada uno de los casos y se enviaron al Departamento de Patología Oral, de la Universidad de Minnesota, Minneapolis, EUA, en donde se hicieron estudios de inmunohistoquímica para estadiaje de la célula neoplásica y se investigaron las propiedades moleculares de cada melanocito. Por último, se localizó a los familiares de cada paciente para determinar el curso clínico de la patología.

Se encontró que el 75% (n=11/16) de los pacientes eran mayores de 40 años. El 75% (n=11/16) de los pacientes eran del sexo masculino, se determinó que el 62.5% (n=10/16) de los pacientes era de etnia indígena y en un 68.75% (n=10/16) es el individuo quien observa por primera vez la lesión maligna. La localización más frecuente fue en la mucosa de recubrimiento del maxilar superior (87.5%) (n=14/16). Se reportó que en un 68.75% (n=10/16) de los casos la sintomatología inicial fue la presencia de una protuberancia o engrosamiento asociado a dolor local. Los casos sintomáticos presentaron lesiones máculonodulares pigmentadas y los casos asintomáticos presentaron lesiones pigmentadas no elevadas. El 56.25% (n=9/16) de los casos se encontraba en estadios avanzados (III y IV) al momento de diagnóstico. El estadiaje con anticuerpos específicos (S-100, HMB-45 y ESN) corroboró el diagnóstico ya establecido. El 37.5% (n=6/16) de los pacientes presentaban estadiaje positivo para los anticuerpos P-53, BCL-2 y PCNA. La mortalidad de los pacientes es del 100%, con una sobrevivida aproximada promedio de 16.1 meses después de haberse establecido el diagnóstico.

Se concluye que el diagnóstico temprano tanto clínico como microscópico es de gran importancia para mejorar la expectativa y calidad de vida de los pacientes.

INTRODUCCIÓN

El melanoma maligno ya no es una enfermedad rara. Datos epidemiológicos de años recientes han demostrado un incremento continuo en la incidencia de esta forma potencialmente letal de cáncer cutáneo en los Estados Unidos de América y en otras partes del mundo, particularmente Austria⁽¹⁾.

Paralelo al incremento de la incidencia de esta enfermedad, también se ha notado un aumento en la gran variabilidad de su comportamiento biológico y de su presentación clínica. Esto ha hecho más crítico y complejo el papel del médico en su detección temprana y estrategia terapéutica. A pesar de que ha habido mejorías significativas en el tratamiento de melanoma, esto ha sido limitado e melanoma de membrana mucosa. Esta condición tiene peor pronóstico que el resto de melanomas. En sus estadios tempranos es asintomático y ocurre con frecuencia en áreas poco accesibles o difíciles de detectar en la evaluación visual, haciendo que se demore el diagnóstico y reduciendo su durabilidad al 8%⁽³⁾.

Cuando las lesiones son descubiertas, los médicos tienden a confundir estos inusuales melanomas sumamente agresivos con otras patologías⁽⁴⁾. Pero una vez el cáncer ha sido identificado, 70% de las lesiones ya han metastatizado⁽⁵⁾. Las metástasis que se originan de melanomas orales ocurren en mayor grado que las que se originan de lesiones cutáneas⁽⁶⁻⁸⁾.

El melanoma oral es más común en Japón que en Occidente (Estados Unidos y Europa). En Guatemala existe una casuística importante en pacientes de etnia maya que son diagnosticados en los hospitales Roosevelt y San Juan de Dios. Existe muy poca información respecto a características clínicas y epidemiológicas de esta enfermedad como lo son la edad, sexo, estado socio-económico, raza, prevalencia, factores de riesgo y localización dentro de la cavidad bucal, por lo que se hace importante la elaboración de este estudio, y así poder evaluar las características clínicas patológicas del melanoma oral en una muestra de pacientes de Guatemala.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El melanoma oral representa únicamente el 1% del total de melanomas. Siendo más común en poblaciones asiáticas e indioamericanas.

Es por ello que en Guatemala, el diagnóstico de melanoma oral en indígenas mayas es más frecuente que en otros grupos étnicos debido a que estos tumores pueden ser histológicamente indiferenciados, por lo tanto el diagnóstico preciso a través del método inmunohistoquímico se hace necesario, para así poder determinar su comportamiento biológico, dado el alto porcentaje de habitantes de raza Maya en nuestro país, principalmente en la región Nor Occidental.

JUSTIFICACIÓN

Debido a que el melanoma oral tiene un pronóstico significativamente peor que los que ocurren en otras localizaciones anatómicas, su diagnóstico temprano, tanto clínico como microscópico, es de gran importancia para mejorar la expectativa y la calidad de vida de los pacientes afectados y dada la poca información y estudios que se refieren al mismo, es necesario tomar una muestra significativa.

REVISIÓN DE LITERATURA

MELANOMA

Definición

Es una neoplasia maligna que se desarrolla en las células formadoras de melanina (melanocitos) de origen neuroectodérmico, las cuales pueden estar en la piel o en cualquier parte del cuerpo, como en el ojo y muy raramente en membranas mucosas de los genitales, ano, cavidad oral y otros sitios⁽¹⁰⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

Melanoma Cutáneo

Este tumor afecta aproximadamente a 32,000 personas cada año en Estados Unidos, dando lugar a 6,700 muertes anuales⁽¹¹⁾. El melanoma representa el 1% de todos los cánceres y la tercera neoplasia maligna más frecuente en la piel⁽¹²⁾.

Su incidencia ha aumentado espectacularmente (un incremento del 300% en los últimos cuarenta años). Puede afectar a adultos de todas las edades. Pero en contraste de muchas otras formas de cáncer, ocurre principalmente durante los años reproductivos con una incidencia relativa entre las edades de 20 a 60 años⁽¹³⁾.

El melanoma afecta a ambos sexos por igual, pero a pesar de esto, las mujeres tienden a sobrevivir por más tiempo que los hombres, para lo cual no existe ninguna explicación hasta la fecha⁽¹⁴⁾. Es 6 a 7 veces más frecuente en caucásicos que en personas de raza negra en las mismas localidades geográficas, la enfermedad es mucho menos frecuente en orientales que en caucásicos⁽¹⁵⁾. Existe también diferencia en el sitio de distribución anatómica, entre caucásicos, negros y orientales. Los caucásicos tiende a tener

el melanoma ampliamente distribuido en toda la superficie corporal⁽¹⁶⁾ mientras que los negros y orientales tienden a presentar las lesiones en la palma de la mano, planta del pie y membrana mucosa^(17,18).

Los hombres suelen presentar más las lesiones en la espalda y el torso, con menos compromiso en las piernas, glúteos y genitales. Las mujeres presentan lesiones en las piernas y en la espalda, con menos compromiso a nivel de las manos, abdomen, glúteos y genitales⁽¹⁹⁾.

En poblaciones que viven cerca del ecuador, la incidencia y el grado de muerte aumenta, implicando la exposición solar⁽²⁰⁾. Para los caucásicos, el grado de fotoprotección de la piel juega un papel muy importante. Las personas más susceptibles al melanoma son las que presentan piel clara, cabello rubio o rojizo, ojos azules, pecas y los que presentan quemaduras solares con facilidad^(21,22). Otros factores que se asocian con un aumento en el riesgo de padecer melanoma son los pacientes con antecedentes familiares de melanoma, presencia de nevus displásico (nevus atípico), un nevus melanocítico congénito gigante, un nevus melanocítico congénito de tamaño pequeño o tamaño intermedio, la presencia de un número superior al número medio de nevus melanocítico y la inmunosupresión. Las personas con 50 o más nevus de un tamaño de 2 mm o superior presentan un riesgo sesenta y cuatro veces mayor de contraer melanoma⁽¹¹⁾.

Melanoma Oral

El melanoma de la región oral es extremadamente raro. La incidencia de melanoma oral varía entre 0.2% y 8% de todos los melanomas en Europa y en los Estados Unidos⁽⁷⁻²³⁾.

MELANOMA CUTÁNEO

Evolución Natural

Se desconoce el evento que incita la aparición de melanoma. A pesar de esto, muchos estudios sugieren que se debe a una intensa exposición a la luz ultra violeta que lleva a quemaduras solares.

Los melanomas de aparecimiento temprano tienden a crecer lateral y superficialmente por un período variable que oscila de meses a muchos años, durante el cual la remoción quirúrgica es usualmente curativa (fase de crecimiento radial). En algún momento, el sistema inmune tiende a no seguir controlando el tumor y éste último empieza a invadir estructuras profundas (fase de crecimiento vertical). En este punto, el melanoma es capaz de metastatizar⁽²⁴⁾.

La proporción de melanoma que aparecen de nuevo en piel aparentemente normal ha sido estimado entre el 30% y 70%. Por el contrario, el número de melanomas que aparecen de nuevo preexistentes también ha sido estimado entre el 30% y 70%. Son muchos los autores que creen que del 30% al 40% de los melanomas empiezan en nuevo preexistentes y el resto empieza de novo⁽²⁵⁾.

El melanoma cutáneo se propaga de tres maneras: dentro de la pared adyacente, por medio de los linfáticos hacia nódulos regionales y por el torrente sanguíneo hacia muchos órganos viscerales. En general la presentación nodular con enfermedad metastásica ocurre antes que la presentación visceral. Los órganos internos más frecuentemente involucrados con enfermedad metastásica son el hígado, pulmón, hueso y el cerebro⁽²⁶⁾.

En el melanoma cutáneo, los intervalos largos libres de enfermedad no son inusuales, por lo que un período de supervivencia de cinco años libre de enfermedad no necesariamente representa cura. El 13% de las recurrencias ocurren entre los 5 y 10 años

después de la presentación inicial y las recurrencias ocasionales ocurren aún después, especialmente con tumores delgados. Aproximadamente del 6% al 10% de los pacientes con melanoma cutáneo desarrollan un segundo tumor primario durante su vida. Esta cifra es considerablemente más alta en pacientes con melanoma familiar, 30% de los cuales desarrollan un segundo tumor primario⁽²⁷⁾. Por estas razones, se requiere que las personas con melanoma se hagan chequeos y seguimientos regulares de por vida.

Clasificación

Existen cuatro tipos de melanoma cutáneo. Tres de estos tipos (melanoma de diseminación superficial, melanoma léntigo maligno y melanoma lentiginoso acral) tienen una fase de crecimiento radial. El cuarto tipo, el melanoma nodular, no representa una fase de crecimiento radial reconocible y suele debutar en forma de una lesión profundamente infiltrativa y es capaz de producir metástasis precoces (fase de crecimiento vertical).

El primer tipo, el melanoma de diseminación superficial (MDS), es la variedad más común y se estima que corresponde del 55% al 75% de todos los casos de melanoma maligno⁽²⁸⁾. El MDS usualmente se inicia a mediana edad y puede encontrarse en cualquier parte de la piel (no demuestra un sitio específico de predilección). Su apariencia clínica se asemeja mucho a los lineamientos para la identificación de melanoma, usando el neumotécnico “ABCD”.

- A. Asimetría:** Las dos mitades de la lesión no son idénticas.
- B. Bordes:** Los bordes son irregulares, hendidos, elevados o con pobres bordes circunscritos.
- C. Color:** Pueden ser negro oscuro, pero muy comúnmente exhiben combinaciones de colores, como lo son el rojo, blanco, rosado, café y negro.
- D. Diámetro:** Mayor de 6 mm.

El MDS se mantiene usualmente en fase de crecimiento radial por varios años antes de realizar la transición a crecimiento vertical. Los melanocitos del MDS están dispersos por toda la epidermis y al estar en fase de crecimiento vertical, estos melanocitos morfológicamente similares a los que se encuentran en la epidermis, invaden las capas papilar y reticular de la dermis. El pronóstico de un MDS en la fase de crecimiento vertical (la cual produce una lesión mayor de 4.0 mm de profundidad) es muerte en el 75% a 80% de los casos afectados, debido a enfermedad metastásica (28). En contraste, el grado de mortalidad del MDS en fase de crecimiento radial es aproximadamente del 1%⁽²⁹⁾.

El segundo tipo, el melanoma léntigo maligno (MLM), corresponde del 5% al 12% de melanomas malignos⁽²⁸⁾. Es más común en mujeres que en hombres y ocurre casi exclusivamente en ancianos caucásicos (70 años). El MLM afecta las superficies del cuerpo expuestas al sol, especialmente en la cara, y es probablemente relacionado con la exposición a luz ultra violeta. El número de melanocitos atípicos de manera individual o en grupos se encuentra en el estrato basal de la epidermis, de donde ocurre invasión a lo largo de toda la epidermis. El MLM exhibe una fase de crecimiento lenta asociada con la capacidad tardía de producir metástasis. Estas características dan al MLM un grado de supervivencia del 90% al 94%, el mayor entre melanomas⁽³⁰⁾.

El tercer tipo, melanoma lentiginoso acral (MLA), representa del 5% al 10% de los melanomas. Se presenta con más frecuencia en personas de raza negra y orientales que en caucásicos. La apariencia histológica de este tumor es similar a la del melanoma léntigo maligno, pero con algunas características muy distinguibles. El comportamiento biológico del MDS. Ocurre predominantemente en palmas de las manos, plantas de los pies, lechos ungueales, membranas mucosas de las cavidades nasales y orales y en sitios mucocutáneos como lo son las regiones anales y genitales. La presentación clínica del MLA es usualmente caracterizada por la irregularidad de su borde y coloración; áreas nodulares y populares pueden estar presentes en un área macular. El MLA tiende a ser muy agresivo, con una marcada propensidad para producir metástasis y con mal pronóstico⁽²⁸⁾.

El cuarto tipo, el melanoma nodular (MN), representa del 15% al 30% de los melanomas⁽²⁸⁾. Se caracteriza por presentar bordes irregulares y en ocasiones mellados, variación en los patrones de pigmentación y color variable. En el 70% de las lesiones precoces, el propio paciente detecta un aumento en el tamaño o un cambio de color⁽³⁰⁾. El MN tiene historia de crecimiento rápido (usualmente de semanas a meses). Debido a la falta de fase de crecimiento radial, el MN tiene un alto potencial de producir metástasis (así como peor pronóstico que el MDS). La hemorragia, la ulceración y el dolor son signos tardíos y escasamente útiles para el diagnóstico precoz. El MN es un nódulo de coloración marrón oscura o azul oscura. En ocasiones, el melanoma puede ser amelanocítico, donde sólo la biopsia de un nódulo cutáneo nuevo, o que cambia, establece histológicamente el diagnóstico.

En cada uno de estos 4 tipos de melanoma el melanocito maligno puede adoptar varias formas, las cuales pueden llamarse células epiteloideas, fusiforme o células pequeñas y, en ocasiones, el melanoma puede presentarse como una población mixta de estas células.

Diagnóstico

Existen ocho lesiones que ocasionalmente son confundidas por melanoma cutáneo. Estas lesiones pueden ser diferencias frecuentemente en forma clínica por un experto. Sin embargo, si existe alguna duda, un examen histológico proveerá la evidencia confirmatoria necesaria. Estas lesiones son:

1.- Los nevus de la unión generalmente aparecen durante los primeros años de vida y son particularmente aparentes durante la adolescencia. Pueden variar en tamaño desde varios milímetros hasta varios centímetros. Son de color café oscuro a café claro con una superficie plana y suave; presentan bordes irregulares⁽³¹⁾.

2.- Los nevus compuestos son de forma redonda y oval, bien delimitados y de borde liso. Pueden ser elevados o papilomatosos. El color oscila entre un aspecto carnoso y una

coloración muy oscura; frecuentemente contienen pelo, su diámetro es menor de 1 cm y puede ocurrir en todas las edades⁽³²⁾.

3.- El nevus intermedio puede ser muy largo. A pesar de esto, tiene menos de 1 cm de diámetro. El color puede variar de café oscuro a café claro y puede tener una lesión elevada con superficie nodular, que refleja una verruga o superficie lisa. La presencia de vello grueso sirve para distinguirlo de otros nevus⁽³³⁾.

4.- Los nevus azules como su nombre lo indica, pueden ser de color azul metalizado ó azul grisáceo y las lesiones pueden ser menores de 1 cm con márgenes regulares bien definidos. Comúnmente ocurren en la cara y en el dorso de pies y manos, y en glúteos. Son raramente asociados con melanoma⁽³⁴⁾.

5.- Los carcionomas de células basales son muy comunes en personas de mediana edad. El tumor de células basales pigmentadas usualmente tiene una coloración negro-azulada con bordes elevados y capilares neovascularizados. Inicialmente, la lesión puede ser de superficie lisa, pero puede llegar a ulcerarse⁽³⁵⁾.

6.- La queratosis seborréica es una lesión rugosa, de carácter céreo, con bordes nítidos y una coloración que oscila entre un aspecto carnosos y una coloración ocre o marrón oscura. Acúmulos de queratina en la superficie son útiles para distinguir esta lesión de melanoma⁽³⁶⁾.

7.- El dermatofibroma es ocasionalmente de color café oscuro. Es usualmente de superficie lisa, levemente elevado y sin pelo. Su crecimiento por lo general es lento y nunca se torna maligno⁽³⁷⁾.

8.- El hematoma subungueal es de apareamiento súbito y está bien definido bajo el lecho ungueal⁽³⁸⁾.

Muchas de las características de melanoma cutáneo permiten un diagnóstico clínico antes de la biopsia. El punto para realizar el diagnóstico de MLM y MDS es irregular ya que existe una irregularidad de coloración, límite y superficie. Estas características en conjunto permiten al clínico experimentado diagnosticar la mayoría de melanomas. Sin embargo, los pacientes se presentan con otros tipos de lesiones pigmentadas que requieren diagnóstico. Aunque es posible estar seguro sobre algunas lesiones pigmentadas, hay muchas otras que requieren biopsia para examen histológico antes de planear el tratamiento. El melanoma nodular no tiene la variabilidad de bordes que se observa en el MLM y MDS. Sin embargo, sí tiene la variabilidad de color y se presenta como un nódulo elevado. La coloración, grosor y rápido crecimiento permiten un diagnóstico clínico fácil.

El micro estadiaje preciso de melanoma es muy importante en el manejo de esta enfermedad. La persona que realiza la biopsia debe proveer al patólogo de una muestra adecuada y satisfactoria. No puede esperarse que patólogo reconstruya la lesión a partir de múltiples fragmentos de tejido de los cuales no tiene información respecto de su procedencia y orientación exacta. Es la responsabilidad del médico que hace la biopsia mantener una comunicación directa con el patólogo respecto del manejo de tejido después de realizada la biopsia, así como la planeación apropiada de la misma. De ser posible, una biopsia debería consistir en una escisión completa de la lesión con un pequeño margen de tejido normal para que el patólogo pueda estadificar la lesión correctamente. Si por alguna razón esto no es posible, se debe llevar a cabo una biopsia incisional. La biopsia debe incluir la porción más gruesa de la lesión para ayudar al patólogo.

Estadificación

Una vez que se ha confirmado el diagnóstico de melanoma maligno, se debe conocer el estadio del tumor para determinar su pronóstico y tratamiento. La historia clínica permite comprobar la presencia de infiltración metastásica, por la aparición de síntomas y signos como malestar, cefálea, dificultades visuales o dolor óseo. La exploración física debe estar dirigida especialmente a la piel, ganglios linfáticos regionales

de drenaje, al sistema nervioso, al hígado y al bazo. En ausencia de signos y síntomas de metástasis, sólo están indicados algunos métodos de laboratorio o radiológicos para establecer el estadio. Además de las radiografías de tórax, y posiblemente las pruebas de función hepática, no están indicadas de forma sistemática otras pruebas a menos que la historia clínica a la exploración física sugieran la presencia de metástasis en algún órgano específico.

Un sistema microestadiaje fue desarrollado por W. H. Clark para el melanoma primario, el cual está basado en el nivel de invasión del tumor⁽³⁹⁾. En el nivel I, las lesiones están confinadas a la epidermis. En el nivel II, el tumor invade la capa papilar y reticular de la dermis. En el nivel III, la lesión alcanza la unión entre las capas papilar y reticulares de la dermis. En el nivel IV, invade la capa reticular de la dermis. En el nivel V, invade la grasa subcutánea. El hecho que diferentes patólogos puedan interpretar en forma variable los niveles de invasión, constituye una desventaja para este sistema.

Debido a las desventajas del sistema de microestadiaje de Clark, el uso de micrómetro ocular para medir en milímetros el grosor del tumor, en su punto más profundo de crecimiento vertical, fue propuesto por Breslow⁽⁴⁰⁾, quine los clasifica como menor o igual a 0.75 mm, de 0.76 a 1.50 mm. De 1.51 a 4.00 mm y mayor de 4.00 mm.

El sistema de clasificación de TNM (Tumor, Nódulo Linfático, Metástasis) combina información de los sistemas de estadiaje de Clark y Breslow, asimismo, el estatus de los nódulos linfáticos y metástasis a distancia, para dar una estadificación comprensiva a estos pacientes.

Factores Pronóstico

El factor pronóstico más importante es el estadio del tumor cuando se diagnostica. La supervivencia a los 5 años en los estadios I y II es aproximadamente del 85%. En el estadio clínico III, se ha observado una supervivencia a los 5 años del 50%

aproximadamente cuando sólo un ganglio linfático está metastatizado y cerca del 15% al 20% cuando están metastatizados cuatro o más ganglios linfáticos. La supervivencia a los 5 años del estadio IV es menor del 5%. Afortunadamente, la mayor parte de los melanomas se diagnostican en los estadios clínicos I y II. Dentro de los estadios I y II puede establecerse un gradiente de pronóstico basado en el grosor del tumor primario. Este sistema se basa en el hecho de que la probabilidad de metástasis se correlaciona con el volumen tumoral, siendo el espesor, el mejor índice del volumen tumoral. Los melanomas menores de 0.76 mm. de grosor se curan habitualmente mediante extirpación quirúrgica (supervivencia a los 5 años del 96% a 99%).

Aproximadamente, el 40% de los melanomas primarios se clasifica en la actualidad como de bajo riesgo (grosor < 1 mm)⁽⁴⁴⁾. Cuando los pacientes de alto riesgo presentan metástasis, los tumores primarios presentan a menudo importantes rasgos característicos de regresión o bien una fase de crecimiento vertical. Alrededor del 60% de los pacientes con melanomas > 3.65 mm de grosor desarrollan metástasis y mueren por sus melanomas. Estos tumores gruesos casi siempre presentan una elevación sustancial por encima del plano de la piel⁽⁴³⁾.

Las localizaciones más favorables parecen ser el antebrazo y la pierna (excluyendo los pies), mientras que las localizaciones desfavorables son el cuero cabelludo, las manos, los pies y las membranas mucosas.

La supervivencia de las mujeres en el estadio I y II suele ser mayor que la de los varones, en parte porque el diagnóstico se establece con mayor prontitud; las mujeres presentan con mayor frecuencia melanomas en la parte inferior de la pierna, donde es más fácil su observación y el pronóstico es mejor. En términos generales, las personas de edad avanzada tienen un pronóstico peor. Esto se ha explicado en parte por el retraso en el establecimiento del diagnóstico (tumores de mayor grosor) y por la proporción más elevada de melanomas acros, (palmo-plantares) que tienen un pronóstico relativamente peor. Al igual que en el carcinoma de mama, la recidiva del melanoma se puede producir al cabo de muchos años. Aproximadamente del 10 al 15% de las primeras recidivas aparecen después

de los 5 años de la extirpación, de manera que es necesaria una vigilancia prolongada de estos pacientes (al menos, 10 años)⁽²⁵⁾. El tiempo que transcurre hasta la recidiva está en relación inversa con el grosor del tumor. Otros factores pronósticos en el melanoma en los estadios I y II son la presencia de una úlcera en el tumor primario, la tasa de mitosis y la presencia de focos microscópicos de tumor satélite (focos de tumor > 0.05 mm de diámetro) en la dermis reticular o en el tejido celular subcutáneo, separados del nódulo tumoral principal. La presencia de satélites microscópicos también tiene valor de predicción de metástasis microscópica en los ganglios linfáticos regionales. El número de mitosis por milímetro cuadrado es un indicador pronóstico muy importante. Un melanoma maligno en el que no se observa mitosis por milímetro cuadrado es asociado con buen pronóstico. Cuando la mitosis es intermedia, a un grado de 1 a 6 por mm², indica un pronóstico pobre, mientras que una mitosis a un grado mayor que 6.1 por mm² tiene un pronóstico extremadamente pobre⁽⁴³⁾.

Inmunología en Melanoma

Son muchas las observaciones clínicas que sugieren una interacción entre el sistema inmune del paciente y el melanoma cutáneo.

De todos los tumores, el melanoma tiene la tasa más alta de regresión espontánea total y representa el 15% de todos los casos de regresión espontánea en cáncer. Se dice que ocurre regresión parcial en el 13% de los casos⁽⁴⁴⁾.

El tumor primario puede desarrollar un halo de despigmentación o puede desarrollar halos alrededor de nevos normales en el cuerpo. Se han observado sitios de despigmentación distante al tumor y uveítis (inflamación de los melanocitos en la coroides del ojo)⁽⁴⁶⁾. El tumor puede permanecer por años en el mismo sitio, de una forma no metastásica, antes de progresar a una invasión profunda y causar metástasis. La aparición de metástasis puede ser atrasada por mucho tiempo (hasta 35 años) después de la remoción

del tumor primario. Todas estas observaciones clínicas sugieren una interacción entre el huésped y los melanocitos malignos o normales.

Se ha demostrado por medio de trabajos en laboratorios, que existe la evidencia de que la inmunidad celular y la humoral están involucradas en pacientes con melanoma^(47,48).

Tratamiento

En cada paciente se debe examinar toda la superficie cutánea, incluyendo el cuero cabelludo y las membranas mucosas. Es importante la iluminación adecuada de la habitación donde se realiza el examen y también es útil el uso de una lupa de 7 a 10 aumentos para valorar la variación en los patrones de pigmentos.

Se deben conocer los factores de riesgo relevantes. Cualquier lesión sospechosa debe ser biopsiada, remitida a un especialista o registrada mediante un gráfico, una fotografía, o ambos, para su control. El examen de los ganglios linfáticos y la palpación de las vísceras abdominales forma parte de la determinación del estadio en los casos de sospecha de melanoma. Se debe advertir al paciente que es necesario estudiar a otros familiares.

Hasta que no se conozcan con mayor exactitud otras causas de melanoma, el paciente debe protegerse de la luz solar. Se debe recomendar la utilización sistemática de un protector solar, el uso de ropa protectora y evitar la exposición solar al medio día.

Tratamiento Quirúrgico

En el melanoma cutáneo en estadio I y recientemente diagnosticado, es necesaria la escisión quirúrgica amplia de la lesión con un margen de piel normal para eliminar todas las células malignas y disminuir la posibilidad de recidiva local⁽⁴⁹⁾. La anticuada “regla de

los 5 cm” que indica que se debe extirpar un reborde de piel normal de 5 cm desde los bordes del melanoma cutáneo primario, precisa a menudo la colocación de injertos cutáneos de tipo laminar y producen desfiguración estética. Los márgenes más estrechos permiten un cierre primario y pueden obviar la necesidad de injertos o colgajos sin comprometer las tasas de supervivencia globales. La amplitud adecuada del margen de piel normal ha sido objeto de controversia.

En las lesiones situadas en cara, manos y pies, la consideración del margen quirúrgico debe tener un carácter individual y debe estar en relación con las limitaciones de la cirugía y la producción del menor grado posible de morbilidad. En todos los casos, sin embargo, la inclusión de la grasa subcutánea en la pieza quirúrgica facilita al anatómo patólogo la medida del espesor y la valoración de los márgenes quirúrgicos en forma adecuada.

Dissección electiva de los Ganglios Linfáticos

Hay un acuerdo general que establece, que si un nódulo linfático es clínicamente palpable (estadio III), una disección regional de dicho nódulo debe ser realizada⁽⁵⁰⁾. Hay también un acuerdo general que si los nódulos no son palpables y la lesión primaria es menos de 0.76 mm de grosor (estadio IA), no está indicada una disección del nódulo regional, ya que la incidencia de enfermedad metastásica de dicha lesión es extremadamente baja⁽⁵¹⁾.

Existe una gran controversia sobre el manejo de nódulos linfáticos regionales en estadios I y II de melanoma. Algunos autores recomiendan la disección de nódulos únicamente si los nódulos regionales se tornan palpables. Otros recomiendan la disección profiláctica dependiendo del grosor y otras características de la lesión primaria⁽⁵¹⁾.

Tratamiento de las Metástasis

El melanoma puede metastatizar prácticamente en cualquier órgano, aunque el cerebro presenta metástasis con frecuencia. El melanoma metastásico suele ser incurable y la supervivencia en los pacientes con metástasis viscerales es generalmente menor de 1 año⁽⁴³⁾. Por tanto, el objeto del tratamiento es paliativo para mejorar la calidad de vida del paciente. Los pacientes con metástasis en partes blandas y ganglios linfáticos evolucionan mucho mejor que los que presentan metástasis hepáticas y cerebrales⁽⁴²⁾.

La escisión quirúrgica de una única metástasis en pulmón, o de una metástasis cerebral accesible, también puede asociarse a una supervivencia prolongada. No obstante, con mayor frecuencia, los enfermos presentan metástasis cerebrales múltiples que requieren la radioterapia y la administración de glucocorticoides⁽⁴³⁾.

La radioterapia puede aliviar en forma local los tumores o las metástasis recurrentes. La quimioterapia tiene una tasa de respuesta de sólo el 20% al 25% y raramente induce una remisión completa.

La quimioterapia de combinación no ha dado como resultado una mejoría en la remisión y en la tasa de supervivencia, en comparación con los resultados obtenidos al administrar agentes únicos⁽⁵²⁾.

La ausencia de un tratamiento curativo en los procesos metastásicos subraya la importancia de la detección precoz y de la prevención del melanoma maligno para disminuir la mortalidad evitable.

MELANOMA ORAL

El melanoma maligno primario de la mucosa oral es una enfermedad rara, pero bien reconocida neoplasia oral.

Anatomía de la Cavidad Oral

La cavidad oral se extiende desde el borde de bermellón de los labios a la unión del paladar duro y del paladar blando por arriba y por debajo de las papilas calciformes.

Esa área se divide en regiones anatómicas distantes, entre ellas los labios, la mucosa, el borde alveolar, el paladar duro y los dos tercios anteriores de la lengua (es decir, la lengua oral). La orofaringe empieza por delante con la cavidad oral y se extiende hacia abajo hacia el plano del hueso hioides y por arriba al plano del paladar duro. Comprende la base de la lengua, las amígdalas palatinas y el arco de las fauces que engloba el paladar blando y los pilares anteriores.

Incidencia y Mortalidad

Los melanomas orales son extremadamente raros y representan menos del 2% a 5% de todos los melanomas reportados^(53,54).

El intervalo de edad para pacientes con melanoma oral es de 40 a 70 años, siendo la edad promedio de 55 años, la cual es 10 años más tarde que el melanoma cutáneo^(55,56).

Hay varios estudios que reportan el mayor porcentaje de melanomas orales entre las edades de 41 a 60 años⁽⁵⁷⁾. Asimismo, hay otros que reportan las edades de 50 y 60 años⁽⁵⁸⁾. El melanoma oral es raro antes de los 20 años^(53,55,57,59).

El melanoma oral es más común en asiáticos (japoneses) que en caucásicos⁽⁶⁾. Aunque también se han reportado casos en personas de raza negra (africanos negros)⁽⁵⁷⁾ y nativos americanos⁽⁶⁰⁾. Es más común en hombres que en mujeres⁽⁵⁷⁾.

El melanoma oral tiene un pronóstico pobre, con una supervivencia a los 5 años del 15% al 38%^(53, 54, 58, 61, 62).

Manifestaciones Clínicas

El melanoma oral exhibe una predilección para localizar se en el maxilar superior en 80% de los casos reportados⁽⁵⁷⁾, distribuidos de la siguiente manera: paladar duro (51%), borde alveolar (26%), paladar blando (8%) y múltiples sitios en el paladar (15%). Los restantes 20% se localizan en orden de frecuencia: mejilla, lengua y piso de la boca.

Las lesiones usualmente aparecen en un área de pigmentación profunda, siendo áreas indoloras y no elevadas, a pesar de que un tercio de todos los melanomas pueden no tener pigmentación, en la cavidad oral sólo un 5% son no pigmentados⁽⁶³⁾. Signos tardíos muy comunes son ulceraciones y sangrado. La ulceración carece de induración y de márgenes ondulados. Significativamente, la pigmentación focal precede al desarrollo de la neoplasia en sí, ocurriendo frecuentemente varios meses a varios años antes de que los síntomas clínicos aparezcan. Por estas razones, ha sido sugerido que el apareamiento de pigmentaciones en la boca y su incremento en tamaño y su profundidad en color debe ser evaluado seriamente⁽⁵⁷⁾. Estos tumores al no causar dolor, pueden alcanzar un tamaño considerable antes del diagnóstico.

Características Histológicas

Microscópicamente, el melanoma es una lesión celular, pero existe una gran variación en la naturaleza de las células en cada caso. En general, las células pueden ser y

no ser de un tamaño y forma relativamente uniforme, pero si tienden a estar dispuestas en un estrecho y encajonado patrón alveolar, alcanzando el tejido conectivo profundo. La forma de las células es cuboidal o fusiforme. La actividad mitótica no es necesariamente una característica prominente, ni tampoco la presencia de melanina. En las lesiones no ulceradas, se observan cambios en las uniones, las cuales consisten en proliferación desmenuzada y descendente de células epiteliales hacia el tejido conectivo⁽⁶⁴⁾.

Los melanomas malignos en la cavidad oral se asemejan al melanoma lentiginoso acral porque estos tumores son planos y pigmentados y pueden crecer rápidamente. Sin embargo, la apariencia macroscópica y el curso clínico de melanoma oral no son equivalentes a las variantes cutáneas⁽⁵⁷⁾.

Las clasificaciones de Clark y Breslow pueden ser útiles como indicadores pronósticos para melanoma cutáneo; sin embargo, estos parámetros no parecen tener ninguna relación con el pronóstico de melanoma en la cavidad oral, porque no existe una contraparte intra oral para lo que son la dermis reticular y papilar.

Marcadores Tumorales

Los marcadores tumorales son indicadores bioquímicos de la presencia de un tumor. Entre ellos se encuentran los antígenos de la superficie celular, las proteínas citoplasmáticas, las enzimas y las hormonas⁽⁶⁵⁾.

El término marcador también se puede utilizar en un sentido más restrictivo, aplicando únicamente a las moléculas producidas en cantidades anómalas o en circunstancias anormales y que son liberadas a la circulación. El grado de anaplasia y de autonomía de las células tumorales permite la producción de moléculas en cantidades superiores a las normales, o bien en momentos inadecuados en relación con la cronología del organismo, siendo estas alteraciones específicas⁽⁶⁶⁾.

La determinación de estos marcadores puede ser muy útil para el médico debido a varias razones: 1).- Permite el estudio de detección de tumores en personas de alto riesgo, 2).- Establece el diagnóstico de neoplasia, 3).- Controla la eficacia del tratamiento, 4).- Detecta con prontitud las recidivas y 5).- Sirve como marcador pronóstico para la enfermedad.

Generalmente, el objetivo de la inmunohistoquímica es identificar la línea de diferenciación de una célula o tipo de tejido en una muestra. Por ejemplo, en los infiltrados linfocíticos, la inmunohistoquímica puede ayudar a indentificar clonalidad, lo cual es usualmente un marcador de malignidad. La técnica de inmunohistoquímica busca identificar un antígeno o antígenos específicos de interés en una muestra de tejido. En la técnica más comúnmente empleada, un anticuerpo primario (de tipo monoclonal o policlonal) se aplica sobre el tejido de interés. La aplicación de un segundo anticuerpo, reconoce al anticuerpo primario y se une a él con un sistema de imagen, por lo general una peroxidasa, la cual es subsecuentemente aplicada. El complejo antígeno-anticuerpo-anticuerpo-enzima es amplificado e incubado con un cromatogen. Cuando el antígeno de interés está presente, este proceso produce una reacción visible, la cual es observable con microscopía simple. Ejemplo de esto es la técnica de Complejo-Avidin-Biotin (CAB)⁽⁶⁷⁾.

Por lo general, no es necesario utilizar marcadores especiales para el diagnóstico de melanoma, debido al patrón de crecimiento característico de las células melanocíticas pigmentadas, pero en ciertos casos, como lo son el melanoma amelanocítico y en neoplasias anaplásicas, en la que es difícil determinar el origen malanocítico, son necesarios marcadores especiales para el diagnóstcio definitivo. Tres anticuerpos de diferenciación son particularmente útiles para determinar el estadiaje de células neoplásicas y así establecer el diagnóstico de melanoma. Estos anticuerpos son S-100, HMB-45 y ESN, Enolasa Específica de Neurona (NSE, por sus siglas en inglés, Neuron-Specific-Enolase).

S-100

Es una proteína de la familia de proteínas ligadora de los canales de calcio. Su nombre se deriva por ser 100% soluble en solución de sulfato amoníaco. Su uso es muy común para el diagnóstico de neoplasias de origen neuroectodérmico, incluyendo variante comunes y no comunes de melanoma⁽⁶⁸⁾. La presencia del anticuerpo S-100 no está relacionada con la presencia de melanina y tampoco muestra diferencia entre melanomas metastáticos y no metastáticos. La positividad al antígeno S-100 se observa también en leiomiomas, leiomiosarcoma, proliferaciones mioepiteliales y en otras neoplasias⁽⁶⁹⁾.

HMB-45

Es un anticuerpo monoclonal en contra de moléculas glicoproteicas citoplasmáticas (componente de vesículas premelanosómicas). El anticuerpo HMB-45 está relacionado con la actividad proliferativa de melanocitos, por lo que provee ayuda adjunta al anticuerpo S-100 para determinar el diagnóstico de melanoma⁽⁷⁰⁾.

ESN

La enolasa específica de neurona (ESN) es otro anticuerpo frecuentemente usado en el diagnóstico de melanoma. La ESN es una isoenzima presente normalmente en células neurales y células neuroendocrinas periféricas. El estadiaje positivo con ESN no está relacionado con el grado de producción de melanina. El anticuerpo S-100 y la ESN pueden ser útiles en sugerir o excluir el diagnóstico de melanoma desmoplásico⁽⁷¹⁾.

Hasta la fecha, el mejor factor pronóstico del desarrollo clínico para cualquier paciente con melanoma cutáneo es la profundidad de la invasión tumoral (Nivel de Breslow). El Nivel de Breslow se ha convertido en la principal forma de estadiaje para determinar el riesgo de enfermedad metastásica⁽⁷²⁾. Sin embargo, muchos pacientes que presentan tumores invasivos muy profundos son curados por una simple escisión de la lesión primaria y algunos individuos con lesiones superficiales mueren por la metástasis.

Este problema y el hecho de que estos parámetros de pronóstico no se aplican para melanoma oral, hace necesario identificar otros marcadores que pueden predecir el desarrollo clínico.

En los últimos años, un número de biomoléculas han servido como marcadores pronósticos independiente para melanoma, pero no se han descrito hasta ahora para melanoma oral.

Todo cáncer proviene de células en las que sus genes reguladores de crecimiento (proto-oncogenes) se tornan deficientes debido a mutaciones al azar, o como consecuencia de infecciones virales, o daños físicos, o químicos. Cuando los proto-oncogenes se alteran o se dañan, se le llama oncogenes y son capaces de causar crecimiento neoplásico⁽⁷⁴⁾. Por lo tanto, para identificar cambios moleculares y la cinética de las células neoplásicas, se estudiarán los siguientes anticuerpos: BCL-2, P-53 y APNC, Antígeno de Proliferación Nuclear Celular (PCNA), por sus siglas en inglés, (Proliferative Cell Nuclear Antigen).

BCL-2

El gen BCL-2 es un proto-oncogen que transporta propiedades antiapoptóticas. Este proto-oncogen inhibe la muerte celular sin afectar la proliferación celular. Forma parte de las proteínas de membranas que se localizan en el núcleo, mitocondria y en retículo endoplásmico liso de la célula. La expresión del oncogen BCL-2 está asociado a un pronóstico clínico pobre en varias malignidades como lo son: carcinoma de la próstata, mama y melanoma cutáneo⁽⁷⁵⁾.

P-53

Como proto-oncogen, el P-53 codifica la fosfoproteína nuclear, la cual inhibe la división celular (manteniendo a la célula en estado no proliferativo). Bajo condiciones normales, la detección in-situ es muy difícil, pero cuando el P-53 sufre mutación, se acumula en el núcleo de las células afectadas. La sobre-expresión de un tipo P-53, el

llamado P-53 salvaje, da como resultado una vida media prolongada de la proteína. El incremento en los niveles de P-53 (mutado o de tipo salvaje) puede ser fácilmente identificado por inmunohistoquímica. La sobre-expresión del P-53 ha sido reportada como indicador pronóstico para muchos tumores, incluyendo carcinoma del colon, próstata, mama y tiroides. Se ha reportado que al comparar el grosor del melanoma cutáneo primario con diferentes resultados clínicos, se demostró que la sobre-expresión del gen P-53 estuvo significativamente asociada con metástasis y muerte⁽⁷⁷⁾.

APNC

El antígeno de proliferación nuclear fue originalmente detectado en pacientes con lupus eritematoso sistémico y se concentra en células en proliferación, en el pico de la fase S de la interfase del ciclo celular, en tejidos normales y neoplasias. El estadiaje de este antígeno ha servido mucho en la diferenciación entre melanoma y nevus, en la que un APNC positivo manifiesta atipia celular y/o estructural. Se ha descrito una correlación positiva entre la expresión del APNC y el grosor en el nivel de invasión de Clark en melanoma cutáneo⁽⁷⁸⁾.

Diagnóstico

Cualquier lesión pigmentada o no pigmentada que haya presentado modificaciones en el tamaño o en la forma es un candidato para la biopsia, aunque la necesidad de biopsia para pigmentaciones intra orales no debe ser carácter estricto. En muchos casos, el melanoma puede aparecer relativamente en forma inocua^(53,62). Generalmente, puede ser realizada una biopsia escisional, sin embargo, una biopsia incisional es aceptable para lesiones que son largas y deben ser realizadas en el área más gruesa y oscura de una lesión plana⁽⁷⁹⁾. No existe evidencia de que una biopsia preliminar de la lesión primaria incremente el riesgo de diseminación metastásica o de que tenga un efecto desfavorable e el pronóstico de la enfermedad⁽⁵³⁾.

La enfermedad metastásica ha sido notada en la mitad de los casos y ocurre comúnmente en los nódulos linfáticos regionales. Metástasis generalizadas aparecen en 20% de los casos, siendo los sitios más comunes los pulmones, el hígado, cerebro y hueso⁽⁶⁴⁾.

Tratamiento

El tratamiento recomendado para melanoma oral es quirúrgico, en combinación con quimioterapia y en menor grado radioterapia e inmunoterapia^(57,64).

Existe un acuerdo generalizado que el tratamiento quirúrgico de elección es la extirpación total local con disección radical del cuello, pero a pesar de esto, existe controversia sobre la disección del cuello en forma profiláctica⁽⁸⁰⁾.

Para melanoma cutáneo, es necesaria una resección amplia con un margen quirúrgico del tumor de 2 cm. Sin embargo, este tipo de resección no siempre es posible de un melanoma oral⁽⁸¹⁾. Probablemente ocurran recurrencias o metástasis del tumor debido a una resección incompleta. El pronóstico pobre de melanoma puede ser atribuido a esta razón.

La radioterapia como modalidad primaria de tratamiento es ocasionalmente usada para los ancianos y pacientes médicamente comprometidos; también es usada después de cirugía cuando no se logran resecar los márgenes adecuados⁽⁵⁴⁾.

La quimioterapia preoperatorio es ocasionalmente usada para reducir el tamaño de melanoma y mejorar el manejo quirúrgico⁽⁸²⁾.

El agente quimioterapéutico de primera línea es dimethyltriazeno imidazole carboxamida^(55,54,70) como terapia única o en combinación con vincristina y dactinomicina⁽⁵⁸⁾. Ocasionalmente se utiliza inmunoterapia con interferón y cimetidina,

que al ser usados en forma conjunta activan los linfocitos-T asesinos e inhiben los linfocitos-T supresores, resultando en una reducción del tamaño del melanoma⁽⁵⁴⁾.

La disección de nódulos linfáticos regionales no parece tener valor, como un protocolo de rutina, a menos que exista involucración linfática demostrable.

OBJETIVOS

A. GENERAL

- * Identificar la caracterización epidemiológica e inmunofenotípica del Melanoma Oral en una muestra de pacientes de Guatemala.

B. ESPECÍFICOS

- * Determinar el cuadro clínico predominante.
- * Determinar la localización más frecuente de melanoma oral.
- * Establecer las características histopatológicas de melanoma oral.
- * Determinar el comportamiento biológico de melanoma oral, a través de la detección de marcadores tumorales específicos.

HIPÓTESIS

- 1. Ha:** La localización de melanoma oral en la mucosa del recubrimiento del maxilar superior es significativamente más frecuente que en otros sitios de la cavidad bucal.
- 2. Ha:** En la muestra estudiada, el melanoma oral es significativamente más frecuente en personas mayores de 40 años.
- 3. Ha:** En la muestra estudiada el melanoma oral es significativamente más frecuente en hombres que en mujeres.
- 4. Ha:** En la muestra estudiada, el melanoma oral presenta una positividad del 10% o más para los anticuerpos BCCL-2 y P53.

VARIABLES

A. INDEPENDIENTE

- Melanoma oral en una muestra de pacientes de Guatemala.

B. DEPENDIENTE

- Epidemiológica.
- Inmunofenotípica.

C. DEFINICIÓN DE VARIABLES

1. Variables Independientes:

- Melanoma Oral: Es una neoplasia que se desarrolla en las células formadoras de melanina (melanocitos) de origen neuroectodérmico.
- Muestra: Cantidad de pacientes a las que se les detectó Melanoma Oral.
- Pacientes: Persona que requiere tratamiento.
- Guatemala: República en la cual habitan los pacientes a los cuales se les detectó Melanoma oral.

2. Variables Dependientes:

- Epidemiológica: Tratado de una enfermedad que ataca a un determinado número de personas.
- Inmunofenotípica: Capacidad de un organismo para resistir y vencer la acción de un agente nocivo.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. POBLACIÓN Y MUESTRA

La población estuvo compuesta de 16 pacientes con diagnóstico de melanoma oral, en un período de 15 años (1987 a 2001), de un laboratorio privado de patología de referencia con práctica exclusiva de región de cabeza y cuello, el cual dirige el asesor de tesis.

La muestra se realizó a 16 pacientes y es significativa e importante dada la poca información y estudios que describen esta patología; prueba de ello es que en Guatemala no hay estudios sobre esta enfermedad.

El laboratorio recibe pacientes de hospitales públicos nacionales (Hospital Roosevelt, Hospital San Juan de Dios, Hospital Nacional de Quetzaltenango, etc.) así como también de clínicas y hospitales privados.

El laboratorio cuenta con la información diagnóstica necesaria: boleta de información de pacientes, biopsias de cada uno de los pacientes en parafina para descripciones histopatológicas y estudios de inmunohistoquímica.

2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a. Pacientes de cualquiera de las etnias de Guatemala.
- b. Edad de los pacientes.
- c. Sexo de los pacientes.
- d. Origen/procedencia de los pacientes.
- e. Ocupación de los pacientes.
- f. Sintomatología inicial de los pacientes.
- g. Historia de la enfermedad de los pacientes.
- h. Antecedentes médicos, quirúrgicos, traumáticos de los pacientes.

- i. Hábito de los pacientes.
- j. Descripción de la lesión, (localización, tamaño, color, forma, superficie, consistencia).

3. ASPECTOS DE BIOÉTICA EN LA INVESTIGACIÓN

El laboratorio cuenta con la información diagnóstica necesaria: boleta de información de pacientes, biopsias de cada uno de los pacientes en parafina para descripciones histopatológicas y estudio de inmunohistoquímica.

4. PROCEDIMIENTO

Se analizaron las fichas clínicas de todos aquellos pacientes con diagnóstico de melanoma oral en 15 años, en un período comprendido entre 1987 y 2001, utilizando la boleta de recolección de datos ya mencionada.

De los pacientes seleccionados se tomaron las piezas de patología (biopsias) que estuvieron en bloques de parafina, las cuales fueron desparafinadas para posteriormente realizar las tinciones de hematoxilina-eosina y poder ser evaluados en microscopio de luz para describir las características histopatológicas. La evaluación fue realizada por la investigadora y autora de este estudio, con la asistencia del asesor. El proceso de desparafinización y tinción fue realizado por técnicos en patología del laboratorio.

A las piezas de patología seleccionadas también se les hicieron estudios de inmunohistoquímica para determinar su comportamiento biológico. Ellos fueron realizados por el Dr. Heddie Sedano, en el Departamento de Patología Oral de la Universidad de Minnesota, Minneapolis, E.U.A. Los estudios de inmunohistoquímica se hicieron para detectar anticuerpos, los que incluían: S-100, HMB-45, NSE, PCNA, BCL-2 y P-53. Los primeros 3 anticuerpos se usaron principalmente para evaluar el estadiaje de células neoplásicas y los últimos 3 para investigar las propiedades moleculares de cada melanocito. Para ello, se utilizó el método de Complejo-Avidin-Biotin (CAB). Al concluir los estudios

de inmunohistoquímica, los resultados fueron enviados a Guatemala. Una vez obtenidos los datos la autora de este estudio: tabuló, analizó y discutió los resultados obtenidos.

5. MATERIALES E INSTRUMENTOS

- Se utilizó una boleta de recolección de datos (ver anexo).
- Laboratorio de Patología (microscopio, tinciones, laminillas, procesador de tejidos).
- Piezas de tejido en parafina.

6. ANÁLISIS DE DATOS

Se utilizó la prueba de proporción de una población con distribución normal para probar las hipótesis, empleando un alfa de 0.05.

RESULTADOS

Se estudió un total de 16 pacientes con diagnóstico de melanoma oral, realizado entre enero de 1987 y diciembre de 2001.

Hallazgos Epidemiológicos

La edad de los pacientes del estudio estuvo comprendida entre 23 y 72 años, con una media de 52.7 años. Un 75% (12 / 16) de los casos ocurrió en pacientes entre los 40 y 79 años y la máxima incidencia, entre las edades de 60 a 69 años con un 37.5% (6 / 16). La distribución según el sexo fue de 75% (12 / 16) en pacientes del sexo masculino y 25% (4 / 16) del sexo femenino, siendo la relación hombre mujer de 3:1. (*Ver Tabla No. 1*).

De la muestra, seis pacientes (37.5%) eran procedentes de la región metropolitana (departamento de Guatemala), cinco (31.25%) de la región Sur-Occidente (departamentos de Quetzaltenango, Sololá, San Marcos y Totonicapán), cuatro (25%) de la región Nor-Occidente (Quiché y Huehuetenango) y uno de la región central (Escuintla), de los cuales siete (43.75%) se dedicaban a la agricultura; cuatro (25%) al comercio; tres (18.75%) eran amas de casa; uno (6.25%) era operador y uno (6.25%), estudiante. (*Ver Tabla No. 2*).

Con base a la ficha clínica, la distribución de pacientes según su etnia fue diez (62.5%) indígenas, cuatro (25%) ladinos y dos (12.5%) caucásicos. De estos, diez (62.5%) consultaron por primera vez en hospitales públicos y seis (37.5%) lo hicieron en clínicas u hospitales privados, según se muestra en la tabla número 2. (*Ver Tabla No. 2*).

Once de los pacientes (68.75%) observaron por ellos mismos la lesión por primera vez; en tres de ellos (18.75%) fue observada por el dentista y únicamente en dos (12.5%) fue observada por un otorrinolaringólogo.

De estos pacientes, ocho (50%) consumían alcohol y siete (43.75%) tabaco. No se pudo determinar el consumo de alcohol en tres pacientes y el consumo de cigarrillo en dos. Asimismo, doce (75%) de los pacientes no presentaban historia familiar de cáncer. (*Ver Tabla No. 4*).

Síntomas, localización y tiempo de la Lesión Primaria

La sintomatología asociada a las lesiones fue una combinación de síntomas. En doce de los casos (75%), los pacientes se quejaban de una protuberancia o engrosamiento asociado a dolor local y uno (6.25%) presentó dolor de garganta. De éstos, ocho (50%) presentaron hemorragia local. Únicamente tres (18.75%) no presentaron sintomatología alguna.

Se determinó que catorce de los pacientes (87.5%) presentaron la lesión en la mucosa de recubrimiento del maxilar superior, uno (6.25%) en la mucosa de recubrimiento de la mandíbula, y uno (6.25%) en la orofaringe. (*Ver Tabla No. 3*).

El tiempo de evolución de la lesión, de más de seis meses, se dio en once (68.75%) pacientes; de uno a seis meses, en uno (6.25%); y se desconocía el tiempo de evolución en cuatro (25%) de ellos.

En los casos en que la lesión era asintomática, un paciente presentó únicamente una pigmentación indolora, la cual fue aumentando de tamaño, por lo que se decidió consultar. En los otros dos casos, la lesión fue descubierta en forma accidental por el odontólogo. En los casos que presentaban dolor local, en uno de ellos la lesión fue observada por el odontólogo, ya que el paciente se quejaba de dolor en el sitio de exodoncia previo y únicamente en dos casos, la lesión fue observada por primera vez por un otorrinolaringólogo. En uno de ellos, el dolor era en un área no distinguible bajo auto-evaluación y el otro presentaba dolor en la garganta.

Se determinó que la presencia de ganglios linfáticos palpables en el momento del diagnóstico, fue positivo en nueve (56.25%) pacientes y negativa en tres (18.75%). En cuatro casos no se logró determinar la presencia de ganglios linfáticos. La tabla número 4 muestra los síntomas, evaluación inicial de la lesión, duración de las mismas y la presencia de ganglios linfáticos. (*Ver Tabla No. 4*).

Características Macroscópicas

Las lesiones en los casos que presentaban sintomatología eran máculo-nodulares, de diámetro variable, forma irregular, pigmentación oscura negra, consistencia suave y superficie lisa granular, y en ocho casos, con superficie ulcerada. Únicamente en dos casos (12.5%) la tumoración no presentó pigmentación oscura sino una coloración propia a procesos inflamatorios, guardando las mismas características de las lesiones pigmentadas.

Las lesiones en pacientes asintomáticos se presentaron como áreas pigmentadas no elevadas, con bordes irregulares, asimétricas y de diámetro variable. (*Ver Tabla No. 5*).

Características Microscópicas

En catorce (87.5%) de las lesiones pigmentadas se encontró una proliferación de células neoplásicas altamente atípicas, distribuidas en un patrón que infiltra y sustituye el tejido conectivo. Los melanocitos presentaban pleomorfismo que exhibía morfología epiteloide o fusiforme, hiper cromatismo (con abundante producción de melanina), núcleos con vacuolas intranucleares, nucleolos prominentes, cantidad variable de citoplasma y una alta actividad mitótica con formas anormales (de 1 a 5 mitosis por mm² en cada caso).

El epitelio escamoso estratificado (EEE) de todos los casos, estaba infiltrado por melanocitos atípicos a lo largo de la unión estroma-epitelial, y en ocho casos (50%) el EEE se encontraba focalmente ulcerado.

Dos (12.5%) de las lesiones no pigmentadas estaban compuestas por células neoplásicas que exhibían aspecto plasmoticoide con frecuentes inclusiones granulares e intracitoplasmáticas y en otras exhibían formas extrañas (bizarras), todas con alta actividad mitótica en todo el tejido conectivo. Sólo una leve cantidad de melanocitos neoplásicos fueron encontrados a lo largo del área de unión estroma epitelial.

En todos los casos el estroma estaba muy vascularizado y las células neoplásicas exhibían angiotropismo, asimismo la neoplasia presentaba más de 4mm de grosor, a excepción de dos casos en que el grosor se clasificó entre 1.5 y 4 mm. (*Ver Tabla No. 5*).

Estadíaje Grupal

Utilizando el sistema de clasificación TNM para melanoma cutáneo, se estableció el estadíaje grupal con el cual se determinó que cinco casos (31.25%) eran estadio IV, cuatro (25%) eran estadio III (dos con grosor neoplásico entre 1.5 a 4 mm), tres (18.75%) eran estadio IIB y en cuatro (25%) no se estableció estadíaje. (*Ver Tabla No. 5*).

Marcadores Tumorales

Por medio de estudios de inmunohistoquímica se determinó el estadíaje de células neoplásicas. Los anticuerpos S-100, HMB-45 y ESN reaccionaron positivo en todos los casos, a excepción de dos casos en que el anticuerpo ESN fue negativo, por lo que se confirmó el diagnóstico ya establecido de melanoma oral.

La expresión de los anticuerpos utilizados para investigar las propiedades moleculares de cada melanocito fue la siguiente: seis (37.5%) casos positivos para anticuerpo P-53, BCL-2 y PCNA. De éstos, cinco casos estaban clasificados como estadio IV y uno como estadio III. La tabla número cinco muestra el estadíaje grupal y la estadificación de los marcadores tumorales. (*Ver Tabla No. 5*).

PRESENTACIÓN DE TABLAS

TABLA No. 1
Distribución según sexo y edad
en muestra de 16 pacientes con diagnóstico de melanoma oral

EDAD (AÑOS)	SEXO		TOTAL
	MASCULINO	FEMENINO	
20-29	2	-	2
30-39	-	2	2
40-49	1	1	2
50-59	2	-	2
60-69	6	-	6
70-79	1	1	2
TOTAL	12	4	16

Fuente: datos de fichas clínicas en archivos de Hospital Roosevelt, Hospital San Juan de Dios, Hospital Nacional de Quetzaltenango, Hospital de Cuilapa y clínicas de hospitales privados.

TABLA No. 2
Distribución según etnia y lugar de referencia
en una muestra de 16 pacientes con diagnóstico de melanoma oral

ETNIA	CLÍNICA PRIVADA	HOSPITAL PÚBLICO	TOTAL
Indígena	2	8	10
Ladino	2	2	4
Caucásico	2	-	2
TOTAL	6	10	16

Fuente: datos de fichas clínicas en archivos de Hospital Roosevelt, Hospital San Juan de Dios, Hospital Nacional de Quetzaltenango, Hospital de Cuilapa y clínicas de hospitales privados.

TABLA No. 3
Localización de la lesión
en una muestra de 16 pacientes con diagnóstico de melanoma oral

LOCALIZACIÓN	NÚMERO DE CASOS
Maxilar superior:	
Paladar duro	11
Paladar blando	1
Reborde alveolar	2
Mandibular	1
Orofaringe	1
TOTAL	16

Fuente: datos de fichas clínicas en archivos de Hospital Roosevelt, Hospital San Juan de Dios, Hospital Nacional de Quetzaltenango, Hospital de Cuilapa y clínicas de hospitales privados.

TABLA No. 4

**Distribución de pacientes según síntoma,
evaluación inicial, duración y presencia de ganglios linfáticos
en muestra de 16 pacientes con diagnóstico de melanoma oral**

No.	SÍNTOMA	EVALUACIÓN INICIAL	DURACIÓN	GANGLIOS LINFÁTICOS
1	Asintomático	Dentista	Desconocido	No se reportó
2		Dentista	Desconocido	Negativo
3		Individuo	> 6 meses	No se reportó
4	Dolor Local	Otorrinolaringólogo	Desconocido	Positivo
5		Dentista	Desconocido	Positivo
6		Individuo	> 6 meses	Positivo
7		Individuo	> 6 meses	No se reportó
8*		Otorrinolaringólogo	> 6 meses	Negativo
9	Hemorragia Y Dolor	Individuo	> 6 meses	Positivo
10		Individuo	> 6 meses	Positivo
11		Individuo	> 6 meses	Positivo
12		Individuo	> 6 meses	Positivo
13		Individuo	> 6 meses	Negativo
14*		Individuo	> 6 meses	Positivo
15		Individuo	> 6 meses	Positivo
16		Individuo	> 6 meses	No se reportó

Fuente: datos de fichas clínicas en archivos de Hospital Roosevelt, Hospital San Juan de Dios, Hospital Nacional de Quetzaltenango, Hospital de Cuilapa y clínicas de hospitales privados.

*Lesiones no presentaban pigmentación oscura negra.

TABLA No. 5

**Estadíaje grupal y estadificación de marcadores tumorales
en una muestra de 16 pacientes con diagnóstico de melanoma oral**

#	ESTADÍO	HMB-45	S-100	ESN	P-53	BCL-2	PCNA
1	Φ	+	+	-	-	-	-
2	IIIB	+	+	+	-	-	-
3	Φ	+	+	+	-	-	-
4	III	+	+	-	-	-	-
5	IV	+	+	+	+	+	+
6	III	+	+	+	-	-	-
7	Φ	+	+	+	-	-	-
8	IIIB	+	+	+	-	-	-
9	III	+	+	+	-	-	-
10	IV	+	+	+	+	+	+
11	IV	+	+	+	+	+	+
12	III	+	+	+	+	+	+
13	IIIB	+	+	+	-	-	-
14	IV	+	+	+	+	+	+
15	IV	+	+	+	+	+	+
16	Φ	+	+	+	-	-	-

Fuente: datos de fichas clínicas en archivos de Hospital Roosevelt, Hospital San Juan de Dios, Hospital Nacional de Quetzaltenango, Hospital de Cuilapa y clínicas de hospitales privados.

Φ = No se estableció estadíaje.

Se reportó un estadíaje intenso en todos los casos.

Hipótesis I

En el presente estudio se observó que la localización de melanoma oral fue en un 87.5% (14/ 16) de los casos en la mucosa de recubrimiento del maxilar superior; en el 6.25% (1 / 16) de los casos, en la mandíbula; y en el 6.25% (1/ 16), en la orofaringe. Con estos datos se realizó el análisis estadístico y se obtuvo un valor de $z = 4.53$ y el valor tabulado de z es de 1.645 sea $\alpha = 0.05$ (Tabla F, Daniel). Debido a que $4.53 > 1.645$ se rechaza la H_0 y se acepta la H_a que asevera lo siguiente:

“ La localización de melanoma oral en la mucosa de recubrimiento del maxilar superior es significativamente más frecuente que en otros sitios de la cavidad oral”.

Hipótesis II

De los casos estudiados, el 75% (12 / 16) eran pacientes mayores de 40 años, mientras que el 25% (4 / 16) eran menores. Con estos datos se hizo el análisis estadístico y se obtuvo un valor de $z = 2.309$ y el valor tabulado de z es de 1.645, siendo $\alpha = 0.05$ (Tabla F, Daniel). Debido que $2.309 > 1.645$ se rechaza la H_0 y se acepta la H_a que asevera lo siguiente:

“ En la muestra estudiada, el melanoma oral es significativamente más frecuente en personas mayores de 40 años”.

Hipótesis III

De los casos estudiados, el 75% (12 / 16) eran pacientes del sexo masculino mientras que el 25% (4 / 16) eran pacientes del sexo femenino. Con estos datos se hizo el análisis estadístico y se obtuvo un valor de $z = 2.309$ y el valor tabulado de z es de 1.645, siendo $\alpha = 0.05$ (Tabla F, Daniel). Debido a que $2.309 > 1.645$ se rechaza la H_0 y se acepta la H_a que asevera lo siguiente:

“En la muestra estudiada, el melanoma oral es significativamente más frecuente en hombres que en mujeres”.

Hipótesis IV

En este estudio se reportó un estadiaje positivo del 37.5% (6 / 16) para anticuerpos P-53, BCCL-2 y PCNA. Con estos datos se realizó el análisis estadístico y se obtuvo un valor de $z = 3.098$ y el valor tabulado de z es de 1.645, siendo $\alpha = 0.05$ (Tabla F, Daniel). Debido a que $3.098 > 1.645$ se rechaza la H_0 y se acepta la H_a que asevera lo siguiente:

“En la muestra estudiada, el melanoma oral presenta una positividad del 10% o más para los anticuerpos P-53 y BCCL-2”.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El melanoma oral es una neoplasia sumamente rara, representando únicamente del 0.2% al 8% de todos los melanomas en Europa y Estados Unidos ^(7, 23). Se ha descrito que es mucho más común en Japón, en donde representa del 22% al 32% de todos los melanomas ⁽⁹⁾. En los últimos años, son muy pocos los estudios descriptivos de series grandes de pacientes con esta neoplasia. De los estudios grandes que existen se pueden mencionar el del Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial de la Universidad de Medicina y Odontología de Tokio, Japón, en donde reportan y describen a veinte pacientes en un período de 22 años⁽⁴⁾ y el del Departamento de Cirugía Maxilofacial de la Universidad de Medicina de Tobe, Japón, en el que reportan a catorce pacientes de sus registros⁽⁸³⁾.

En el presente estudio se reporta y describe a dieciséis pacientes en un período de quince años. Esta es una muestra importante y significativa que puede ser comparada con estudios similares de otros países, por tratarse de una clínica de patología privada de referencia con especialidad en cabeza y cuello, y porque hasta la fecha no existe ningún estudio en Guatemala que trate sobre melanoma oral.

La edad promedio de los casos estudiados fue de 52.7 años, lo cual es consistente con la literatura que indica que la edad promedio para melanoma oral es de 55 años, lo que significa diez años más tarde que la edad promedio para melanoma cutáneo^(55, 56).

A pesar de las discrepancias en diferentes estudios con relación al intervalo de edades en el que ocurre melanoma oral, todos afirman que es más frecuente en mayores de 40 años^(57, 58), lo cual concuerda con la edad de los pacientes de este estudio, en el cual un 75% fue mayor de 40 años, siendo la mayor prevalencia en el intervalo de 60 a 69 años con un 37.5%, para lo cual se explicó que a mayor edad es mayor el riesgo de padecer melanoma oral, ya que esta enfermedad es rara antes de los 20 años^(53, 55, 57, 59).

Se observó que existe una predominancia masculina en una relación 3:1 (12:4), lo cual confirma lo descrito en algunos estudios internacionales^(57, 84), a pesar que existen otros en los que no se encuentra predilección por sexo^(6, 9), por lo que es muy importante seguir investigando esta patología.

En este estudio se determinó que la etnia de los pacientes era en un 62.5% raza indígena, lo cual se comprobó al determinar su procedencia 56.25% eran procedentes del altiplano guatemalteco, región Sur y Nor-Occidente, ocupación (43.75% se dedicaban a la agricultura) y estudios que corroboran este hallazgo al reportar la incidencia de melanoma oral en indios americanos⁽⁶⁰⁾. Sin embargo, esta información resulta poco confiable debido a la multiétnicidad de la población guatemalteca y a la subjetividad del examinador al determinar la raza del paciente.

Se puede deducir que el 62.5% de los pacientes que consultaron por primera vez a un hospital público pertenecían a un estrato socio-económico bajo, ya que los estratos económicos altos buscan a médicos especialistas y no a médicos de hospitales públicos. Sin embargo, también se debe considerar que la afluencia a hospitales públicos es mayor que a clínicas privadas. Un estrato económico bajo no representa un factor de riesgo para melanoma oral, pero sí es un factor importante en la sobrevida del paciente, ya que existe mayor mortalidad en los grupos socio-económicos bajos⁽⁸⁵⁾.

El consumo de tabaco y alcohol constituye factor de riesgo para otras neoplasias orales. Sin embargo, los hallazgos de este estudio no fueron concluyentes para establecer la relación entre el consumo de estas sustancias y el melanoma oral, debido al número reducido de pacientes; el grupo de consumo era igual o menor al que no consumía y no se registró cantidad, tipo ni tiempo de consumo, incluso no se estableció en cinco pacientes.

Respecto de la historia familiar de cáncer, el 75% de los pacientes negaba dicho antecedente, lo cual se puede suponer que se debe al desconocimiento u olvido de los padecimientos de sus familiares.

Las manifestaciones clínicas que se presentaron en la serie de pacientes de este estudio confirman lo descrito en la literatura de que las lesiones en melanoma oral, al ser asintomáticas, alcanzan un tamaño considerable hasta causar dolor, ulceración y sangrado como signos tardíos⁽⁵⁷⁾. Esto puede explicarse por qué once de los pacientes (68.75%) se percataron por ellos mismos de la lesión y a excepción de uno, el tiempo de evolución fue mayor a seis meses.

El hecho de que algunos pacientes no presentaran sintomatología alguna en lesiones pigmentadas y que en dos de los casos se trató de un hallazgo accidental, corrobora lo establecido en otros estudios de que las lesiones usualmente aparecen como un área de pigmentación profunda, indolora y no elevada⁽³⁾.

Se ha descrito que una vez el melanoma oral ha sido identificado, el 70% de las lesiones ya se han metastatizado⁽⁵⁾. En este estudio, el 56.5% de los casos presentaban ganglios linfáticos positivos. En los que no se registró la presencia de ganglios linfáticos, lleva a ratificar la importancia de determinar la afección de los mismos para poder estratificar la lesión y tomar decisiones terapéuticas.

La localización de melanoma oral concuerda con lo publicado de que es más común en la mucosa de recubrimiento del maxilar superior⁽⁵⁷⁾. Las lesiones que no presentaron pigmentación oscura negra se deben a que existe un 5% de melanomas orales no pigmentadas⁽⁶³⁾.

Todos los melanomas orales de este estudio presentaban células epiteloides y/o fusiformes, lo cual es consistente con lo establecido que el melanocito puede adquirir diferentes formas tal y como ocurre en los cuatro tipos de melanoma cutáneo⁽²⁸⁾. Estos melanocitos mostraban varios grados de atipia, pleomorfismo y actividad mitótica.

En el momento del diagnóstico, las lesiones demostraban tener crecimiento vertical, el cual ulceraba el epitelio escamoso estratificado con una combinación de crecimiento radial, lo cual se asemeja a las características y comportamiento del MLA.

La existencia de estudios que reportan casos de melanoma oral en los que las lesiones no presentan fase de crecimiento radial y por lo que son clasificados como melanomas nodulares^(83, 86), denota la heterogeneidad de melanoma en la cavidad bucal.

Por medio de estudios de inmunohistoquímica se confirmó el diagnóstico de melanoma oral. El hallazgo de que en dos casos el anticuerpo enolasa específica de neurona (ESN) fuera negativo se explicó por la falta de especificidad de este anticuerpo, como se ha descrito en otros estudios⁽⁸⁷⁾, e indica que otras formas de estadiaje confirmatorio son necesarias en el estudio inmunohistoquímico de melanomas malignos.

En este estudio existió una mortalidad del 100% con una sobrevida promedio de 16.1 meses después de haber establecido el diagnóstico, lo cual confirmó lo descrito en estudios de una sobrevida de 1 a 2 años después del diagnóstico^(23, 54). Esta mortalidad tan alta se explicó porque en todos los casos las neoplasias presentaban un grosor mayor de 4 mm (a excepción de dos casos), la alta tasa de mitosis que se detectó en cada corte histológico, el angiotropismo de las células neoplásicas, a una detección tardía de las lesiones y al estadio del tumor.

El grosor de la invasión tumoral es el que hasta la fecha se define como el mejor valor pronóstico para estatificar pacientes de acuerdo con el riesgo de padecer enfermedad metastásica en melanoma cutáneo⁽⁷²⁾. Sin embargo, no parece tener ninguna relación con el pronóstico de melanoma en la cavidad bucal⁽⁸⁸⁾. Por esto es que el desarrollo adicional en el entendimiento de melanoma oral es necesario para determinar los métodos que hagan posible predecir el padecimiento de enfermedad metastásica para comprender su comportamiento biológico. En este estudio, el 37.5% de los pacientes presentaba un estadiaje positivo para anticuerpos P-53, BCL-2 y PCNA, en casos con estadios avanzados. La expresión positiva de estos anticuerpos probó ser de gran valor pronóstico, ya que todos los casos con estadio IV murieron en menos de un año. Este estadiaje positivo concuerda con lo estipulado en otros estudios, los cuales afirman que un estadiaje positivo para el anticuerpo P-53 en casos de melanoma cutáneo está significativamente asociado con metástasis y muerte⁽⁷⁷⁾. Además, ha sido reportado como un evento tardío relacionado con

la progresión del tumor; tiene además, un valor predictivo para mal pronóstico en pacientes con lesiones primarias de gran grosor⁽⁷⁶⁾.

El proto-oncogen BCL-2, al desregularse (encogen) puede llevar a un incremento de la proliferación celular porque inhibe la muerte apoptótica, por lo tanto expone a las células a eventos secundarios que llevan a transformación maligna⁽⁷⁵⁾. Estudios de melanoma cutáneo reportan que la expresión de BCL-2 está identificada en tumores progresivos, especialmente a niveles profundos, sugiriendo que la positividad está asociada a un pronóstico pobre.

Por último, estudios que reportan una correlación positiva entre la expresión del antígeno de proliferación nuclear (APNC) y el grosor en el nivel de invasión en melanoma cutáneo, concluyen que el APNC presenta mayor eficacia que el nivel de Breslow, en predecir metástasis loco-regionales y distantes⁽⁷⁸⁾.

A pesar de que el número de casos de melanoma oral en este estudio es pequeño para conclusiones definitivas, esta patología se comporta muy similar a lo estipulado en estudios internacionales.

A pesar de que esta neoplasia es sumamente rara, es también muy agresiva y en vista que sus lesiones en etapas tempranas son asintomáticas, pues se presenta únicamente como lesiones con pigmentación profunda, se debe insistir en evaluar seriamente cualquier apareamiento de lesiones intraorales y su incremento en tamaño y color. Por lo tanto, el examen de la cavidad oral debe ser parte estricta del examen físico de todo profesional médico y paramédico.

CONCLUSIONES

Con base en los hallazgos encontrados en este estudio se concluye que:

1. La localización del melanoma oral fue en el 87.5% (14/16), de los casos en la mucosa de recubrimiento del maxilar superior.
2. La edad promedio de los casos de melanoma oral de este estudio fue de 52.7 años, siendo más frecuente en pacientes mayores de 40 años.
3. El melanoma oral, en este estudio, es más frecuente en hombres que en mujeres. La relación es de 75% en hombres y 25% en mujeres, o sea 12/16 hombres y 4/16 mujeres.
4. El melanoma oral, en este estudio, es más frecuente en pacientes de etnia indígena en un 62.5%.
5. En un 75% de los casos de melanoma oral, de este estudio, es el individuo quien observa por primera vez la lesión maligna.
6. En este estudio, la localización de melanoma oral es más frecuente en la mucosa del maxilar superior.
7. En un 68.75% de los casos de melanoma oral, de este estudio, el tiempo de evolución de la lesión maligna fue de más de 6 meses.
8. El aspecto macroscópico más comúnmente encontrado, en este estudio en pacientes sintomáticos con melanoma oral, fue de lesiones máculo-nodulares de tamaño variable, forma irregular, pigmentación oscura negra, superficie lisa-granular y consistencia suave.

9. El aspecto macroscópico más comúnmente encontrado en este estudio en pacientes asintomáticos con melanoma oral, fue de áreas pigmentadas no elevadas y de diámetro variable.
10. En este estudio, el melanoma oral presenta características histopatológicas que se asemejan al melanoma lentiginoso acral (MLA).
11. En los casos de melanoma oral, de este estudio, los cortes histológicos presentaban alta actividad mitótica, lo cual se asoció a mal pronóstico.
12. El 56.25% de los casos de melanoma oral, de este estudio, se encontraba en estadios avanzados (III y IV) en el momento del diagnóstico.
13. En este estudio, el estadiaje positivo para anticuerpos S-100, HMB-45 y ESN resultó útil como ayuda diagnóstica confirmatoria en pacientes con melanoma oral.
14. En este estudio, el 37.5% de los pacientes con melanoma oral, presentaban estadiaje positivo para los anticuerpos P-53, BCL-2 y PCNA y también se encontraba en estadios avanzados III y IV.
15. La mortalidad de los pacientes fue del 100%, con una sobrevida promedio de 16.1 meses después de establecerse el diagnóstico.

RECOMENDACIONES

En este estudio se recomienda lo siguiente:

1. Se debe insistir en evaluar seriamente cualquier apareamiento de lesiones intraorales y su incremento en tamaño y color, por lo que el examen físico de la cavidad oral debe ser parte estricta de todo profesional médico y paramédico.
2. Se debe promover el uso de marcadores tumorales (HMB-45, S-100, ESN) para el estadiaje de células neoplásicas como pruebas diagnósticas confirmatorias de melanoma oral.
3. Se debe promover el uso de marcadores tumorales (BCL-2, P-53 y PCNA) para investigar propiedades moleculares de cada melanocito para poder predecir el padecimiento de enfermedad metastásica y el curso clínico de la enfermedad.
4. Se debe promover la realización de estudios prospectivos que busquen la identificación de melanoma oral en la población guatemalteca para poder describir la historia natural de esta patología.
5. Hasta que no exista una recolección de información prospectiva que aclare la historia natural de esta patología, el melanoma de la cavidad bucal debe estudiarse en forma separada de las lesiones cutáneas, por lo que se exhorta a continuar con la investigación de esta patología en la población guatemalteca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albert, L. (1990). **Dysplastic melanocytic nevi and cutaneous melanoma: markers of increase melanoma risk for affected individuals and blood relatives.** J. Am. Acad. Dermatol. 7: 69.
2. Albino, A.; Vidal M. y McNutt N. (1994). **Mutation and expression of the P-53 gene in human malignant melanoma.** Melanoma Res. 4: 35.
3. Anchev, N. (1986). **Epidemiology of malignant melanoma in Bulgaria.** In: Structure and Control of Melanocyte. Della G. and Porta O., editors. New York: Springer-Verlag. pp. 286-292.
4. Andersen, L., Berthelsen A. y Hansen H. (1992). **Malignant melanoma of the upper respiratory tract and the oral cavity.** J. Otolaryngol. 21: 180-185.
5. Antsey, A.; Cerio, R. y Ramnarain, N. (1994). **Desmoplatic malignant melanoma : an immunocytochemical study of 25 cases.** J. Am. Dermato. Pathol. 16: 14-22.
6. Ariel, I. (1981). **Malignant melanoma.** New York: Appleton-Century-Crofts Publishers. 565 p.
7. Baich, C.; Reintgen, D. and Kirkwood, J. (1997). **Cutaneous melanoma.** In: Cancer Principles and Practice of Oncology. De Vita, V.; Hellman, S. and Rosenberg, S., editors. New York: Lipincott-Raven; 5 ed. 72 p.
8. Baich, C.; Murad, T. y Soong, S. (1979). **Tumor thicknew as a guide to surgical management of clinical stage in melanoma patients.** Cancer. 43: 883.
9. Barker, B. et al. (1997). **Oral mucosal melanomas : the westop banff workshop proceedings.** Western Society of Teachers of Oral Pathology. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 2 (83): 672-679.
10. Batsakis, J. (1979). **Tumors of the head and neck: clinical and pathological consideration.** 2 ed. Baltimore: Williams and Walkins Publishers. pp. 431.
11. Beahrs, O. and Myers, M. editores. (1983). **Manual for staging of cancer 2 ed.** Philadelphia: J. Lippincott. pp. 369.
12. Berthelsen, A. et al. (1984). **Melanomas of the mucosa in the oral cavity and the upper respiratory passages.** Cancer. 54: 907-912.
13. Black, W. and Wiggins, C. (1985). **Melanoma among southwestern american indians.** Cancer. 55: 2899-2902.



14. Breslow, A. (1970). **Thicknes, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma.** An Surg. 172: 902-908.
15. Broomhall, C. and Lewis, M. (1967). **Malignant melanoma of the oral cavity in ugandan africans.** J. Surg. 54: 581-584.
16. Buzaid, A. and Sandler, A. (1994). **Neuron-specific enolase as a tumor marker in metastatic melanoma.** Am. J. Clin. Oncol. 17: 430-431.
17. Carney, W. (1988). **Human tumor antigens and specific tumor therapy.** Immunol Today. 9: 363.
18. Cascinelli, N. and Belli, F. (1993). **The case for minimal margins and delayed regional node dissection for high-risk cutaneous melanoma.** Curr. Opin. Gen. Surg. 31-35.
19. Clark, W. (1996). **A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biologic behaviour: the pigmentary system.** In: Advances in Biology and Skin. Montagna, W. and Hu, F. editors. New York: Pergamon Press. v. v. 8. pp. 612-647.
20. Climatic Impact Committee. (1975). **Enviromental impact of stratospheric flight.** Washington: National Academy of Sciences. 631 p.
21. Conley, J. (1989). **Melanoma of the mucous membrane of the head and neck.** Laryngoscope. 99: 1248-1254.
22. Cho, K. (1990). **Immunohistochemical study of melanocytic nevus and malignant melanoma with monoclonal antibodies against S-100 subunits.** Cancer. 66: 765-71.
23. Eisen, D. and Voorhess, J. (1991). **Oral melanoma and other pigmented lessions of the oral cavity.** J. Am Acad Dermatol. 24: 527-37.
24. Elder, D. and Murphy, G. (1991). **Melanocytic tumors of the skin: atlas of tumor pathology.** 3 ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology (AFIP). pp.111.
25. Elwood, J. and Koh, H. (1994). **Etiology, epidemiology, risk factors and public health issues of melanoma.** Current Opinion in Oncology. 6: 179-87.
26. Friedman, R.; Rigel, D. and Kopf, A. (1991). **Cancer of the skin.** Philadelphia: WB Saunders Publishers. 670 p



27. _____ (1985). **Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin.** *Cancer J. Clin.* 35: 130-151.
28. Fritsch, P. and Pechlaner, R. (1981). **Differentiation of benign from malignant melanocytic lesions using incident light microscopy.** *J. Invest. Dermatol.* pp. 301-312.
29. _____ (1980). **The pigment network: a new tool for the diagnosis of pigmented lesions.** *J. Invest. Dermatol.* 74: 458.
30. Ford, D.; Bliss, J. and Swedlow, A. (1995). **Risk of cutaneous melanoma associated with a family history of the disease.** *Int. J. Cancer.* 62: 377-381.
31. Goldman, L. (1980). **Direct microscopy of skin in vivo as a diagnostic aid and research tool.** *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 6: 744-746.
32. Green, T.; Greenspan, D. and Hansen, L. (1986). **Oral melanoma: report of a case.** *J. Am. Dent. Assoc.* 113: 627-629.
33. Greenlee, R.; Murria, T. and Bolden, S. (s.f). **Cancer statistics 2,000.** *Cancer J. Clin* 2,000. 50: 7-33.
34. Grown, A. (1986). **Monoclonal antibodies specific for melanocytic tumors distinguish supopulations of melanocytes.** *Am. J. Pathol.* 123: 195-203.
35. Illid, L. (1987). **Epidemiologic aspects of malignant melanoma.** *Anticancer Res.* 7: 1309-1314.
36. Johnson, A. (1999). **Immunology.** New York: Lippincott. Williams and Wilkins Publishers. pp. 68.
37. Johnson, T. et al. (1995). **Current therapy for cutaneous melanoma.** *J. Am. Acad. Dermatol.* 32: 698-707.
38. Kamb, A.; Gruis, N. and Weaver, F. (1994). **A cell cycle regulator potentially involved in genesis of many tumor types.** *Sciences.* 264: 436-440.
39. Kenet, R. (1992). **Trends in dermatology: differential diagnosis of pigmented lesions using epiluminescence microscopy.** In: 1992 Year Book of Dermatology. Sober, A. and Fitzpatrick, T. editors. St. Louis: Mosby year book. Pp. 31-32.
40. Kol, H. and Geller, A. (1988). **Public health interventions for melanoma: prevention, early detection and education.** *Hematol Oncol.* 12: 903.

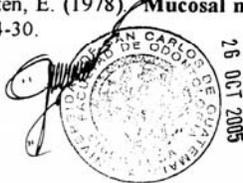


41. Kon, H.; Lew, R. and Prout, M. (1989). **Screening for melanoma / skin cancer: theoretical and practical considerations.** J. Am Acad Dermatol. 20: 159-172.
42. Langley, R.; Barnhill, R. and Mihm, M. (1999). **Neoplasms: cutaneous melanoma.** In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Lederman J.S. editor. 5 ed. New York: McGraw Hill Publishers. pp. 1080-1116.
43. Macintyre, D. and Briggs, J. (1984). **Primary oral malignant melanoma.** Int. Oral Surg. 13: 160-5.
44. McCaffrey, T.; Neel, H. and Gaffey, T. (1980). **Malignant melanoma of the oral cavity: review of ten cases.** Laryngoscope. 90: 1329-35.
45. McCarthy, W. and Shaw, H. (1998). **The surgical treatment of primary melanoma.** Hematol Oncol. 12: 797-805.
46. McDaniel, R.; Weir, J. and McClendon, J. (1984). **Pigmented oral mucosa lesion.** Texas Dent J. 101: 14-7.
47. McGovern, V. (1977). **Etiology of melanoma: classification and histological reporting; spontaneous regression; frozen section diagnosis.** In: Malignant Melanoma of the Skin and Mucous Membrane. Milton, G. editor. New York: Churchill Livingstone. pp. 1-25.
48. Nairn, R. (1974). **Malignant melanoma.** In: Immunologic Aspects of Skin Diseases. Fry, L. and Seah, P. editors. New York: Wiley. pp. 153-191.
49. Nakajima, T.; Watanabe, S. y Soto, Y. (1982). **An immunoperoxidase study of S-100 protein distribution in normal and neoplastic tissues.** Am. J. Surg. Pathol. 6: 15-27.
50. Nilles, M.; Boedeker, R. and Schill, W. (1994). **Surface microscopy of nevy and melanomas, clues to melanoma.** Brit, J. Dermatol. 130: 349-355.
51. Ohashi, K. et al. (1992). **Malignant melanomas of the oral cavity: heterogeneity of pathological and clinical features.** Virchows Arch a Pathol, Anat. Histopathol. 420: 43-50.
52. Ohya, T.; Kudo, K. y Chen, C. (1987). **Primary malignant melanomas of the oral mucosa.** Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 16: 469-9.
53. Pappas, G.; Queen, S. y Hadden, W. (1993). **The increasing disparity in mortality between socioeconomic groups in the united states, 1960 and 1986.** N. Engl. J. Med. 329: 103-9.



54. Peckitt, N. and Wood, G. (1990). **Malignant melanoma of the oral cavity: a case report.** Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 70: 161-164.
55. Pilskin, M. (1979). **Malignant melanoma of the oral cavity.** In: Human Malignant Melanoma. Clark, W.; Golman, L. and Mastrangelo, M. editors. New York: Grune and Stratton. pp. 125-37.
56. Ramsay, J. (1995). **BCL-2 protein expression in melanocytic neoplasms of the skin.** Med. Pathol. 8: 150-154.
57. Rapini, R. et al. (1985). **Primary malignant melanoma of the oral cavity.** Cancer. 55: 1443-51.
58. Regezi, J. and Sciubba, J. (1993). **Oral pathology: clinical-pathologic correlations.** 2 ed. Philadelphia: WB. Saunders Publishers. 675 p.
59. Rigel, D. (1995). **Identification of those at highest risk for development of malignant melanoma.** Dermatol. 10: 151-170.
60. _____ (1996). **Malignant melanoma: perspectives on incidence and its effects on awareness, diagnosis and treatment.** Cancer J. Clin. 46: 195-198.
61. _____ and Caravucci, J. (2000). **Malignant melanoma: prevention, early detection and treatment in the 21st. century.** Cancer J. Clin. 50: 215-230.
62. Roses, D. and Harris, M. (1988). **Diagnosis and management of cutaneous malignant melanoma.** Philadelphia: WB Saunders Company. 472 p.
63. Ryan, L.; Kramer, A. and Borden, E. (1993). **Prognostic factors in metastatic melanoma.** Cancer. 71: 2995-3005.
64. Saenz-Santamaria, M.; Reed, JA. y McNutt, N. (1994). **Immunohistochemical expresión of BCL-2 in melanomas and intradermal nevi.** J. Cutan. Pathol. 21: 393.
65. Sahin, S.; Rao, B. and Kopf, A. (1997). **Predicting ten year survival of patients with primary cutaneous melanoma: corroboration of a prognostic model.** Cancer. 80: 1426-1431.
66. Sim, F.; Nelson, T. and Pritchard, D. (1997). **Malignant melanoma: mayo clinic experience.** Mayo Clin. 72: 565-569.
67. Snow, G.; Esch, E. and Van Der Slooten, E. (1978). **Mucosal melanomas of the head and neck.** Head Neck Surg. 1: 24-30.

57

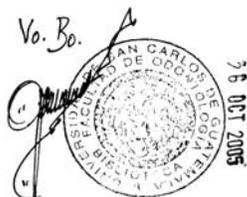


68. _____ y Van Der Waal, I. (1986). **Mucosal melanomas of the head and neck.** Otolaryngol. Am. 19: 537-47.
69. Sober, A. (1983). **Diagnosis and management of skin cancer.** Cancer. 51: 2448-2452.
70. _____ Mihm, M. et. al. (1980). **Malignant melanoma of the skin, and benign neoplasms and hiperplasias of melanocytes in the skin.** In: Dermatology. Stewart, A. editor. 4 ed. New York: Masson. pp. 629-651.
71. _____ y Haynes, H. (1978). **Uveitis, poliosis, hypomelanosis and alopecia in a patient with malignant melanoma.** Arch. Dermatol. 114: 439-441.
72. _____ (1976). **Immunology and cutaneous malignant melanoma.** Int. J. Dermatol. 15: 1-18.
73. Stangenelli, I. et al. (1996). **Correlation between the histopathology and epiluminescence microscopy features of malignant blue nevus.** Dermatol Surg. 22: 846-848.
74. _____ y Bucchi, L. (1996). **Seasonal prevalence of digital epiluminescence microscopy patterns in acquired melanocytic nevi.** J. Am Acad Dermatol. 34: 460-464.
75. Stavish, S. (1998). **Subungual and mucosal melanoma often missed.** Skin and Allergy News. 22: 29.
76. Stedman's Medical Dictionary. (1990). **Melanoma.** 25 ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 937 p.
77. Takagi, M.; Ishikawa, G. and Mori W. (1974). **Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan.** Cancer. 34: 358-70.
78. The American Cancer Society. (1986). **Cancer facts and figures.** Cancer. 99: 17-21.
79. Tanaka, N. and Amagasa, T. (1994). **Oral malignant melanoma in Japan.** J. Oral Surgery-Oral Medicine-Oral Pathology. 78: 81-90.
80. Travis, L. and Sutherland, C. (1980). **Coexisting lentigo of the larynx and melanoma of the oral cavity : report of a case.** Otolaryngol Head Neck Surg. 88: 218-20.

58



81. Umeda, M. and Mishima, Y. (1988). **Heterogeneity of primary malignant melanomas in oral mucosa: an analysis of 43 cases in Japan.** Pathology. 20: 234-41.
82. _____ y Shimoda, K. (1994). **Primary malignant melanoma of the oral cavity. Histological classification and treatment.** Br. J. Oral Maxillofac. Surg. 32: 39-47.
83. Van Muijen, G.; Danen, E. y De Vries, T. (1995). **Properties of metastasizing and non metastasizing in human melanoma cell, recent results.** Cancer Res. 134: 105.
84. Vecchiato, A. (1994). **Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and recurrence in patients with cutaneous melanoma.** Melanoma Res. 4: 207-11.
85. Virji, M. A. et al. (1988). **Tumor markers in cancer diagnosis and prognosis.** Cancer. 38: 104.
86. Vogt, T.; Zipperer, K. y Vogt, A. (1997). **P-53 protein and Ki-67 antigen expression are both reliable biomarkers of prognosis in thick stage I nodular melanoma of the skin.** Histopathology. USA, New York: Masson pp. 3057.
87. Wallace, M. and Smoller, B. (1996). **Immunohistochemistry and diagnostic dermatopathology.** J. Am. Acad. Dermatol. 34: 163-83.



ANEXOS

ANEXO I

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLINICOPATOLÓGICAS DE MELANOMA ORAL EN UNA MUESTRA DE PACIENTES DE GUATEMALA

Expediente número: _____
Edad del sujeto: _____
Género: _____
Etnia: _____
Procedencia: _____
Residencia: _____
Motivo de consulta: _____

Lesión fue observada por: Individuo () Dentista () Otorrinolaringólogo ()

Otro () _____

¿Consume bebidas alcohólicas? SI (1) NO (2)

¿Fuma? SI (1) NO (2)

Historia familiar de cáncer: Padres SI (1) NO (2)

Tipo y localización del cáncer: _____

Enfermedades sistémicas: SI (1) NO (2) ¿Cuál? _____

Aspecto de la lesión: (1) Pigmentación indolora
(2) Pigmentación dolorosa
(3) Úlcera sangrante

Otro: _____

Tiempo de evolución de las lesiones: (1) < 1 mes
(2) 1-6 meses
(3) > 6 meses
(4) Desconocidos

Localización del tumor (1) Maxilar superior
(1A) Paladar duro
(1B) Paladar blando
(1C) Borde alveolar
(2) Piso de la boca
(3) Mucosa bucal
(4) Lengua
(4A) Base
(4B) Lateral
(5) Carrillo, Orofaringe
(6) Mucosa labial
(7) Mandibular
(8) Metástasis

¿Presencia de ganglios linfáticos? Si (1) NO (2)

Instructivo para la utilización de la Hoja de recolección de datos:

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLINICOPATOLÓGICAS DE
MELANOMA ORAL EN UNA MUESTRA DE PACIENTES DE GUATEMALA.

1. Se anota el número de expediente de cada paciente.
2. Se anota la edad del paciente.
3. Se anota el sexo.
4. Se anota el grupo étnico.
5. Se anota la procedencia del mismo.
6. Se anota el lugar donde vive y su procedencia.
7. Se anota el motivo de la consulta.
8. Se anota en diagnóstico la lesión.
 - Si es el mismo.
 - Dentista.
 - Otorrinolaringólogo.
9. Se anota los hábitos del paciente.
 - Si consume bebidas alcohólicas.
 - Si fuma o no.
10. Se anota si hay historia familiar de cáncer.
 - Si hay se anota el tipo y localización del mismo.
11. Enfermedades sistémicas.
 - Si la hay, especificarla.
12. Se evalúa el aspecto de la lesión.
 - Si la pigmentación es indolora.
 - Si la pigmentación es dolorosa.
 - Si hay úlcera sangrante.
13. Se anota el tiempo de evolución de las lesiones.
 - Si es menor de un mes.
 - Si es mayor entre 1 a 6 meses.
 - Si es mayor de 6 meses.
 - Si es desconocido.
14. Se anota la localización del tumor.
 - 1 Maxilar superior.

- 1A Paladar duro.
- 1B Paladar blando.
- 1C Borde alveolar.
- 2 Piso de la boca.
- 3 Mucosa bucal.
- 4 Lengua.
- 4A Base.
- 4B Lateral.
- 4C Dorso.
- 5 Carrillo, Orofaringe.
- 6 Mucosa labial.
- 7 Mandibular.
- 8 Metástasis.

15. Se evalúa presencia de ganglios linfáticos.

ANEXO II

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLINICOPATOLÓGICAS DE MELANOMA ORAL EN UNA MUESTRA DE PACIENTES DE GUATEMALA

DATOS MACROSCÓPICOS

Tamaño: _____
Color: _____
Forma: _____
Superficie: _____
Consistencia: _____

DATOS MICROSCÓPICOS

Sobrevivencia luego de diagnóstico: (1) Vivo
(2) Muerto
(3) No disponible
Duración: _____

MARCADORES TUMORALES

Estadía

	POSITIVO	NEGATIVO	NO SE IDENTIFICÓ
S-100	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
HMB-45	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
NSE	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Propiedades			
PCNA	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
BCL-2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
P-53	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Instructivo para la utilización de la Hoja de recolección de datos:

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLINICOPATOLÓGICAS DE
MELANOMA ORAL EN UNA MUESTRA DE PACIENTES DE GUATEMALA:

1. Se anota los datos macroscópicos:
 - Tamaño.
 - Color.
 - Forma.
 - Superficie.
 - Consistencia.
2. Se evalúan los datos microscópicos.
3. Se anota si el paciente ha sobrevivido luego del diagnóstico.
 - Vivo.
 - Muerto.
 - No disponible.
4. Se anota la duración de sobrevivencia.
5. Se analiza los marcadores tumorales estadiaje.
 - Si es S-100, si es positivo, negativo o no se identifica.
 - Lo mismo se hace con HMB-45 y NSE.
6. Se analiza las propiedades de PCNA, BCL-2 Y P-53.

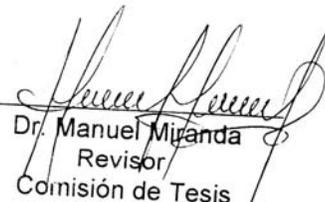
**EL CONTENIDO DE ESTA TESIS ES ÚNICA Y EXCLUSIVAMENTE
RESPONSABILIDAD DEL AUTOR**



MARINA ISABEL GONZÁLEZ ARAGÓN


Br. Marina Isabel González Aragón
Sustentante


Dra. Julia Nineth Melgar
Asesora


Dr. Manuel Miranda
Revisor
Comisión de Tesis




Dr. Victor Hugo Lima
Revisor
Comisión de Tesis



Vo. Bo.
Imprimase


Dra. Cándida Luz Franco Lemus
Secretaria Académica

