

Factor de crecimiento endotelial vascular e índice proliferativo Ki-67 en melanoma nodular

Vascular Endothelial Growth Factor and Ki-67 Proliferation Index in Nodular Melanoma

Kathya Chinchilla-Castañeda¹ y Patricia Mercadillo-Pérez²

¹ Dermatóloga y dermatopatóloga, Unidad de Investigación Científica, Facultad de Ciencias Médicas, UNAH.

² Dermatóloga y dermatopatóloga, Jefa del Servicio de Dermatopatología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Fecha de aceptación: mayo, 2018

RESUMEN

ANTECEDENTES: el melanoma es la forma menos frecuente de cáncer de piel, sin embargo, es responsable de más de 75% de las muertes por neoplasias cutáneas en el ámbito mundial. En México, la incidencia global de melanoma calculada es de 1.01/100 000 habitantes, siendo el melanoma nodular el primero o segundo lugar en frecuencia después del melanoma acral lentiginoso. Este subtipo se reconoce por su comportamiento agresivo, facilidad de producir metástasis, así como por su peor pronóstico. Esta variedad presenta mayor linfangiogénesis, esto se ha relacionado con una mayor incidencia de metástasis en el ganglio centinela y con una menor supervivencia libre de enfermedad. Este parámetro es facilitado a través de la producción del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), entre otros.

OBJETIVO: medir la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular y el índice proliferativo Ki-67 en los casos de melanoma nodular revisados en el Servicio de Dermatopatología, Hospital General de México, de enero de 2010 a diciembre de 2014.

METODOLOGÍA: estudio descriptivo transversal, se realizó la medición semicuantitativa (mediante técnicas de inmunohistoquímica) de la expresión del VEGF y el índice proliferativo Ki-67 en 51 casos de melanoma nodular. Asimismo, se practicó una correlación utilizando métodos estadísticos entre ambos marcadores.

RESULTADOS: al realizar por medio del método estadístico de Pearson la correlación entre la expresión total de VEGF y Ki-67 se encontró significancia estadística bilateral ($P < 0.006$).

CONCLUSIONES: lo anterior nos permite interpretar que, a mayor expresión del factor de crecimiento vascular endotelial, el

ABSTRACT

BACKGROUND: melanoma is the less common form of skin cancer, but causes over 75% of deaths from skin cancers worldwide. In Mexico, the overall incidence of melanoma calculated is 1.01/100 000. Nodular melanoma is the first or second most common, after acral lentiginous melanoma. This subtype is known for his aggressive behavior, metastasic probability, as well as its poor prognosis. Lymphangiogenesis has been linked to higher incidence of metastases in sentinel node and a lower survival free disease. This parameter is facilitated by the production of VEGF among other factors.

OBJECTIVE: measure the expression of vascular endothelial growth factor and proliferative index Ki-67 in nodular melanoma at the Dermatopathology Service of the General Hospital of Mexico, from January 2010 to December 2014.

METHODOLOGY: cross-sectional descriptive study. A semi-quantitative measure of VEGF expression and proliferative index Ki-67 was conducted in 51 cases of nodular melanoma. Statistical methods were performed between the two markers.

RESULTS: when using Pearson's statistical method the correlation between the expression of VEGF and Ki-67 proliferative index was statistically significant ($P < 0.006$).

CONCLUSIONS: these findings let us know that the higher the expression of vascular endothelial growth, the higher the ability to facilitate cell replication, which could have a major impact on tumorigenesis pathways.

KEYWORDS: melanoma, vascular endothelial growth factor, Ki-67 antigen.

CORRESPONDENCIA

Kathya Chinchilla Castañeda ■ kchinchilla2012@gmail.com ■ Teléfono: +50499506410

Unidad de Investigación Científica, Facultad de Ciencias Médicas, UNAH; Calle la Salud, Costado Sur Hospital Escuela, Costado Norte Hospital Mario Mendoza Tegucigalpa, Honduras

tumor tiene una capacidad más alta de facilitar la replicación celular, lo cual podría tener un efecto fuerte en las vías de la tumorogénesis.

PALABRAS CLAVE: melanoma, factor de crecimiento vascular endotelial, antígeno Ki-67.

Introducción

El melanoma, neoplasia derivada de melanocitos, es la forma menos frecuente de cáncer de piel, sin embargo, es responsable de más de 75% de las muertes por neoplasias cutáneas en todo el mundo.¹ La incidencia global de este tumor corresponde a 160 000 nuevos casos por año.² En América Latina no existen estadísticas fidedignas sobre la incidencia de melanoma. Las estimaciones de la International Agency for Research on Cancer arrojan una incidencia variable de melanoma, que va de 0/100 000 habitantes en Belice hasta 7.6/100 000 habitantes en Uruguay.³ De acuerdo con un estudio retrospectivo basado en los datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, en México se calculó una incidencia global de melanoma de 1.01/100 000 habitantes.⁴

El aumento en la incidencia del melanoma se ha asociado tanto con factores genéticos como ambientales. Entre estos factores se encuentra la exposición a la radiación ultravioleta (RUV) y la participación de genes, con una baja prevalencia pero con alta penetración.⁵⁻⁷ La inmunosupresión se considera otro factor de riesgo para desarrollar melanomas.⁸

De todas las variedades histológicas de melanoma según la clasificación de la Organización Mundial de Salud (OMS) en 2006 (tabla 1), el melanoma nodular representa la más frecuente en México, con cifras que varían de

32 hasta 49% de acuerdo con algunos informes. En otras revisiones es el segundo tipo más frecuente después del melanoma acral lentiginoso.^{4,9-11} Este subtipo muestra una menor fase de crecimiento radial y una fase de crecimiento vertical más pronunciada. Se reconoce su comportamiento agresivo, la facilidad de producir metástasis, así como su peor pronóstico en comparación con los otros subtipos de melanomas. Se han propuesto diversas teorías para explicar el comportamiento agresivo de esta variedad de melanoma, y ya se han descrito hallazgos importantes entre los que encontramos que los oncogenes importantes BRAF y NRAS, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el factor inducido por la hipoxia 1 (HIF-1) se encuentran con más mutaciones o mayormente expresados en los melanomas nodulares.¹² El gen NRAS se activa con mayor frecuencia en el melanoma nodular y en los melanomas asociados a mayor exposición de radiación solar.¹³

Hoy en día existe evidencia de que el melanoma puede inducir la formación de nuevos vasos linfáticos, y esta linfangiogénesis se ha relacionado con una mayor incidencia de metástasis en el ganglio centinela y con una menor supervivencia libre de enfermedad. El VEGF liberado por las células del melanoma y por los macrófagos asociados al tumor, probablemente representa el mayor factor linfangiogénico; no sólo en el melanoma, sino también en muchos otros tumores. La mayoría de los melanomas cutáneos metastatizan a través de los ganglios linfáticos regionales como primera localización metastásica. Se sabe que la linfangiogénesis inducida por el tumor desempeña un papel activo en la génesis de las metástasis linfáticas regionales. El proceso se produce a través de la formación de un “nicho premetastásico” inducido por la expresión de VEGF en el melanoma primario.¹⁴

En cuanto al índice proliferativo Ki-67, Ladstein y colaboradores¹⁵ realizaron un estudio en el cual se demostró que este último es superior al conteo de mitosis como factor pronóstico en melanoma nodular. Se incluyeron 202 pacientes en este estudio, se encontró que un alto índice mitótico y una elevada expresión del Ki-67 se correlacionaban con un incremento en el grosor del tumor, presencia de ulceración y de necrosis, con un nivel alto en

Tabla 1. Clasificación clinicopatológica del melanoma, OMS 2006

Melanoma de extensión superficial
Melanoma nodular
Melanoma lentigo maligno
Melanoma acral lentiginoso
Melanoma desmoplásico
Melanoma nevoide
Melanoma congénito e infantil
Melanoma que emerge de un nevo congénito
Melanoma que emerge de un nevo azul
Melanoma recurrente

la escala de Clark y la presencia de invasión vascular. Sin embargo, el Ki-67 resultó tener una P más significativa en todas estas asociaciones y como factor pronóstico de supervivencia. Por ejemplo, en la supervivencia a 10 años, un índice mitótico mayor o igual a 1.7 por mm^2 mostró un porcentaje de supervivencia de 51% en 10 años con una $P = 0.008$, en contraste, una expresión de Ki-67 mayor de 16% mostró un porcentaje de supervivencia de 47% en 10 años con una $P = 0.0001$. Esto demostró que este último indicador es superior como factor pronóstico en el melanoma nodular.¹⁵

En este estudio se realizó la medición semicuantitativa de expresión del VEGF y del índice proliferativo Ki-67 en 51 casos de melanoma nodular y se practicó una correlación entre ambos marcadores, en un intento de aportar nueva información para el tratamiento de melanoma.

Materiales y métodos

Se diseñó un estudio observacional, descriptivo y transversal. De los archivos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, se recuperaron los casos que histopatológicamente correspondieron a melanoma nodular en el periodo comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2014. En total se obtuvieron 53 casos que correspondían a melanoma nodular, de los cuales sólo 51 fueron incluidos en el estudio. Se recolectaron datos clínicos respecto a edad, sexo, tiempo de evolución, localización y tamaño del tumor, así como hallazgos histopatológicos específicos en epidermis y dermis, como invasividad del tumor (nivel de Clark), profundidad del tumor (nivel de Breslow), presencia o no de ulceración del tumor y cantidad de mitosis en el tumor.

Aspectos éticos: nuestra investigación está catalogada como “sin riesgo”, según el Artículo 17 del reglamento, en el Capítulo I del Título Segundo del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Por tanto, no se realizó consentimiento informado.

Inmunohistoquímica: se practicaron técnicas de inmunohistoquímica para marcadores del factor de crecimiento vascular endotelial y Ki-67 en los bloques de parafina correspondientes. Las inmunotinciones fueron evaluadas por dos observadores. Para la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial se utilizó una escala semicuantitativa en la cual una expresión de 0-30% se consideró leve, de 31-60% moderada y >60% alta. Para el Ki-67 la expresión se evaluó en una escala de 0-100%.

Ánálisis estadístico: los resultados se analizaron estadísticamente de forma descriptiva con medidas de tendencia central (media y mediana), proporciones y medidas de dispersión (desviación estándar). Se evaluó la correlación

mediante el método estadístico de Pearson entre la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial y el Ki-67, expresión del Ki-67 y número de mitosis por campo de alta resolución, expresión del factor de crecimiento vascular endotelial y la invasividad del tumor, tamaño del tumor y expresión del factor de crecimiento vascular endotelial. La expresión del factor de crecimiento vascular endotelial y del Ki-67 mediante el método de análisis multivariado ANOVA, así como la expresión del Ki-67 y el número de mitosis por campo de alta resolución. Para la captura de datos se utilizó el programa Excel de Microsoft Office, y para el análisis estadístico el programa SPSS versión 22 de IBM.

Resultados

En el Servicio de Dermatopatología se recibieron un total de 11 292 biopsias, de las cuales 157 se reportaron como melanoma en todas sus variedades, correspondientes a 1.39% de todas las biopsias recibidas. Del total de melanomas, 53 (33.76%) casos correspondían a melanoma nodular. De los 51 pacientes, 35 (68.6%) pertenecían al sexo femenino y 16 (31.4%) al sexo masculino. El rango de edad de presentación fue de 21 a 89 años y la edad media al momento del diagnóstico fue de 62 años y una mediana de 66 años.

En cuanto a la topografía de las lesiones, la mitad de ellas, tanto en el sexo masculino como en el sexo femenino, se localizaron en los pies (39.2%), la cabeza y el cuello (19.6%). Sin embargo, en las manos se encontraron seis (11.8%), en los brazos seis lesiones (11.8%), en el tronco tres (5.9%), en las piernas tres (5.9%), en los muslos dos (3.9%) y en glúteos uno (2%). La evolución mínima fue de un mes y la máxima de 60 meses, con una media de 17.6 meses al momento del diagnóstico de melanoma nodular. En relación con el tamaño de las lesiones, la menor fue de 0.5 cm y la mayor de 8 cm. Cabe mencionar que la lesión de 8 cm se localizaba en la mano. La media del tamaño de las lesiones fue de 2.76 cm. De los 51 casos estudiados, 48 (94.1%) fueron enviados con diagnóstico clínico y tres (5.9%) sin diagnóstico. El diagnóstico clínico más frecuente fue melanoma acral lentiginoso en 20 pacientes (39.2%), seguido en orden de frecuencia por melanoma nodular en 12 (23.5%), melanoma nodular sobre nevo congénito en cinco (9.8%), melanoma en cuatro (7.8%), espiradenoma ecrino en dos (3.9%), melanoma de extensión superficial en dos (3.9%), sarcoma de Kaposi en uno (1.9%), queratosis seborreica en uno (1.9%) y lentigo melanoma en uno (1.9%).

En cuanto a la invasividad, no se encontró ningún caso que estuviera dentro de los niveles de Clark I o II. La mayoría de ellos presentaba un nivel de Clark IV con 30

casos (58.8%), seguido por el nivel de Clark V con 16 casos (31.4%) y el nivel Clark III con cinco casos (9.8%). El nivel de Breslow fue valorable sólo en 10 casos (20%). El caso con el mínimo espesor obtenido fue de 1.2 mm (2%) y el máximo de 4 mm se encontró en dos casos (3.9%). Se reportó ulceración en 32 casos (62.7%). Se demostró que el mínimo de mitosis por campo de alta resolución (40x) fue de una mitosis en nueve casos (17.6%) y un máximo de 10 mitosis en un caso (2.0%), con una media de 2.76 mitosis por campo de alta resolución.

En cuanto a la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial, se encontró una mínima expresión de 10% en un caso (2%) y una máxima expresión de 100% en tres (5.9%). Nueve casos (17.6%) presentaron leve expresión, 19 (37.3%) moderada y 23 (45.1%) alta. La media de expresión fue de 61.6%. Con respecto al índice proliferativo Ki-67, en tres casos (5.9%) se encontró una mínima expresión de 5% y una máxima de 90% en dos casos (3.9%). Cabe mencionar que los casos con máxima expresión eran melanomas que surgieron sobre nevos melanocíticos congénitos. La media de expresión fue de 30.2%.

Al realizar por medio del método estadístico de Pearson la correlación entre la expresión total de factor de crecimiento vascular endotelial y Ki-67, para comparar el índice de reproducción celular con la posibilidad de crecimiento a través de vías que generen angiogénesis (factor de crecimiento vascular endotelial, VEGF), la significancia estadística bilateral demostró una $P < 0.006$. En la correlación entre la expresión total de Ki-67 y el número de mitosis por campo de alta resolución, para comparar el índice de reproducción celular con el número efectivo de figuras mitóticas en sus diferentes fases, la significancia estadística bilateral demostró una $P < 0.00000$. La correlación entre la expresión total del factor de crecimiento vascular endotelial y la invasividad de acuerdo con el nivel de Clark, mostró una $P < 0.665$. La correlación entre la expresión total del factor de crecimiento vascular endotelial y el tamaño de las lesiones produjo una $P < 0.759$.

Al realizar análisis multivariado a través de ANOVA, comparando como variable independiente la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial y como variable dependiente la expresión de Ki-67, la regresión lineal demostró una $P < 0.006$. Al comparar como variable independiente la cantidad de mitosis por campo de alta resolución y como variable dependiente la expresión de Ki-67, la regresión lineal mostró una $P < 0.000$.

Discusión

En nuestro Servicio de Dermatopatología hemos estudiado un total de 11 292 biopsias, de las cuales 157 se re-

portaron como melanoma en todas sus variedades, que corresponden a 1.39% del total de biopsias examinadas. De ellas, 53 casos correspondían a melanoma nodular, es decir, 33.76% del total de melanomas, lo cual difiere de algunas series mexicanas que mencionan una incidencia de 17% para melanoma nodular.¹⁶

Encontramos que el melanoma nodular se presentó con mayor frecuencia en el sexo femenino (68.6%) que en el sexo masculino (31.4%). Se obtuvo una relación mujer: hombre de 2.1:1, la cual concuerda con la que ha sido informada en México (2.1:1).¹⁶ Esta relación muestra una diferencia importante con los datos del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos (NCI), que reporta una relación mujer: hombre hispánicos de 1:1.¹ En su estudio, Egger y colaboradores¹² encontraron que el melanoma nodular era más frecuente en hombres (59.6%).

La principal edad de presentación ocurrió en los adultos mayores, ya que la media de edad al momento del diagnóstico fue de 62 años, con una mediana de 66 años, lo cual concuerda con la literatura internacional, ya que en ella se reporta una mediana de edad al momento de diagnóstico de 63 años. Los pacientes en el rango de edad entre 66 y 75 años constituyeron 35.29% del total de los sujetos. Este dato difiere un poco de lo publicado en la literatura mundial, en donde el rango de edad de mayor presentación es de 55-64 años (22.1%).² Sin embargo, encontramos que las personas entre las edades de 60 a 80 años comprendían 50.98% de los casos, la cual es una incidencia alta y diferente a la reportada en la literatura nacional, es decir, de 43% en este grupo de edad.¹⁶ En el rango de 36 a 45 años de edad se encontraron nueve pacientes (17.65%). Esta cifra es más alta que la informada por el NCI para este grupo de edad (8.9%) y es similar a otros estudios mexicanos (14%).^{2,16} Sin embargo, nuestros resultados difieren de forma importante de los practicados en Australia, donde el melanoma es la principal neoplasia maligna en pacientes de 15 a 44 años.¹⁷

En cuanto a la topografía, fue la extremidad inferior la localización más frecuente encontrada en ambos sexos, 31.4% en las mujeres y 17.6% en los hombres. Nuestros resultados coinciden con las series mexicanas reportadas anteriormente.¹³ Asimismo, nuestros datos coinciden con la literatura internacional con respecto al sexo femenino, pero en el caso del sexo masculino difieren, ya que la localización anatómica más comúnmente reportada es el tronco.¹⁷

Con respecto a la evolución, la mínima fue de un mes y la máxima de 60 meses, con una media de 17.6 meses y una mediana de 12 meses al momento del diagnóstico; estos datos concuerdan con la literatura nacional reportada,

en la cual la media de edad fue de 18 meses al momento del diagnóstico y la mediana de 13 meses.⁹

En relación con el tamaño de las lesiones, la de menor tamaño fue de 0.5 cm y la mayor de 8 cm, con una media de 2.76 cm. Alfeirán-Ruiz y colaboradores⁹ encontraron lesiones entre los límites de 0.5 y 15 cm, con una media de 3.5 cm al momento del diagnóstico.

De los 51 casos estudiados, 94.1% de los pacientes fueron enviados con diagnóstico clínico y 5.9% sin diagnóstico. Se encontró que el diagnóstico clínico más frecuente fue melanoma acral lentiginoso (39.2%), lo cual podría explicarse porque la localización más común de las lesiones fue en la extremidad inferior, sobre todo en los pies; sin embargo, histopatológicamente se trataba de melanoma nodular.

La invasividad fue evaluada por medio del nivel de Clark. No se encontró ninguno comprendido dentro de los niveles I o II. Se identificó que la mayoría de ellos presentaban un nivel de Clark IV con 30 casos (58.8%), seguido por el nivel de Clark V con 16 (31.4%) y el nivel Clark III con cinco (9.8%). Nuestros datos difieren de forma importante de los reportados en series nacionales, en las cuales el nivel de Clark prevalente fue el tipo I con 32.7%.¹⁶ Es necesario recalcar que en nuestro estudio sólo se incluyeron los melanomas nodulares cuyo crecimiento vertical influye en esta medida, mientras que en otras publicaciones nacionales se han incluido todas las variedades histopatológicas del melanoma. Asimismo, Alfeirán-Ruiz y colaboradores⁹ encontraron que 71.8% de los melanomas de su estudio pertenecían a los niveles de Clark IV y V, lo que indica una menor frecuencia de la encontrada en nuestro estudio (90.2%). En el ámbito internacional, estudios realizados por Egger y colaboradores en melanomas nodulares, reportan que 79.9% presentó un nivel de Clark IV al momento del diagnóstico, lo cual se acerca más a los datos encontrados en nuestro estudio.¹²

Con respecto al espesor máximo del melanoma nodular, se logró obtener el nivel de Breslow en 20% de los casos, debido a que la medición de este parámetro no es válida cuando los tumores se encuentran ulcerados o cuando la muestra es insuficiente. El menor nivel obtenido fue de 1.2 mm y el máximo de 4 mm en dos casos. El nivel de Breslow más frecuente fue de 2.7 mm, lo cual es más profundo en comparación con lo reportado en la literatura mexicana, donde increíblemente el nivel más frecuente encontrado fue de <0.76 mm.¹⁶ Además hay que tomar en cuenta que estos estudios se han basado en las características histopatológicas de todas las variedades de melanoma y no particularmente en la variedad nodular.

A nivel internacional, Egger y colaboradores,¹² en su estudio realizado en más de 700 melanomas nodulares, encontraron que la mayoría de estos presentaban un nivel de Breslow de 2.3 mm, similar al obtenido en nuestro estudio.

Se identificó ulceración en 62.7% del total de casos estudiados, lo cual es una cifra más elevada que la informada en la literatura internacional, en donde se reporta que 42.8% de los melanomas nodulares presentan este cambio.¹² Asimismo, este dato difiere de lo reportado en México, donde encontraron ulceración en 21.8% de los casos estudiados.¹⁶

En cuanto a las mitosis típicas o atípicas (figura 1) reportadas por campo de alta resolución (40x), encontramos que el mínimo obtenido fue de una mitosis por campo en 17.6% de los casos, y el máximo fue de 10 mitosis por campo en 2%, con una media de 2.76 mitosis por campo y una mediana de dos mitosis por campo. El 82.4% de nuestros casos presentaban más de una mitosis por campo, lo que representa una cifra más alta que las informadas en la literatura internacional, ya que se reportan melanomas con más de una mitosis en 71.2% del total de casos estudiados. En contraste, en un estudio realizado por Ladstein y colaboradores¹⁵ encontraron una mediana de seis mitosis por campo en melanomas nodulares, la cual es tres veces más alta que el resultado de nuestro estudio.

En cuanto a la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial, todos los casos expresaron algún porcentaje, ya sea en patrón nuclear o citoplasmático. Se encontró una mínima expresión de 10% en 2% de los casos y una máxima expresión de 100% en 5.9% de los casos (figura 2). Se estratificaron los resultados en expresión leve (0-30%), de la cual se reportó 17.6% del total de casos, expresión moderada en 37.3% y expresión alta en

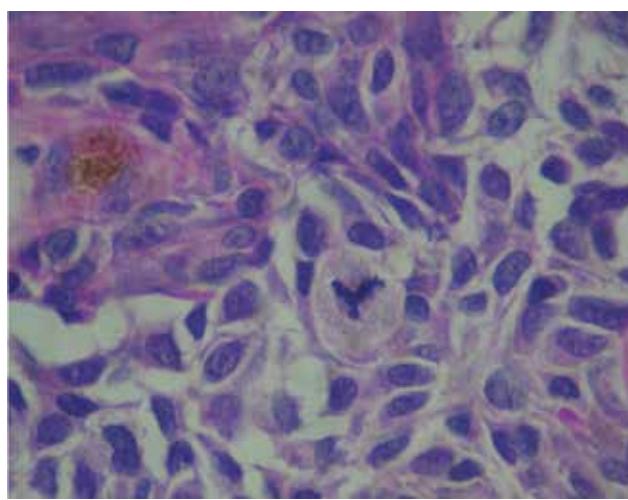


Figura 1. Imagen mitótica atípica tripolar.

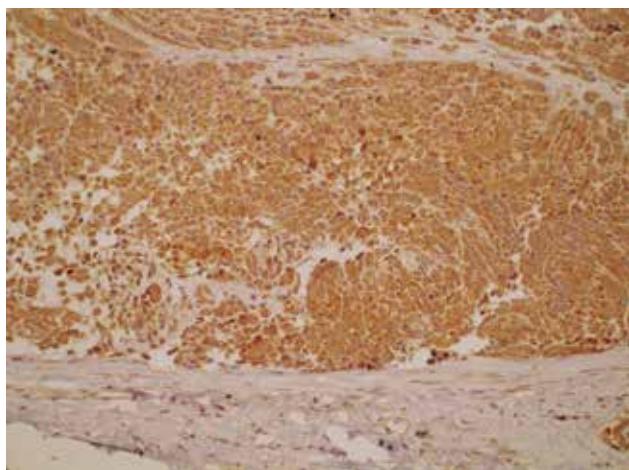


Figura 2. Expresión del factor de crecimiento vascular endotelial en 100% en melanoma nodular.

45.1% de los casos. La media de expresión fue de 61.6%. Esto es similar a lo publicado internacionalmente, ya que se ha encontrado una expresión del factor de crecimiento vascular endotelial en 86.31% en los melanomas de todas las variedades histopatológicas.¹⁹

Con respecto al índice proliferativo Ki-67 (figura 3), se encontró una mínima expresión de 5% en el 5.9% de los casos estudiados y una máxima de 90% de expresión en el 3.9%. La media de expresión fue de 30.2% y la mediana de 30%. Estos datos son similares a los obtenidos por Ladsstein y colaboradores,¹⁵ quienes encontraron una mediana de 27% de expresión del Ki-67 en una muestra de 202 melanomas nodulares. Es interesante mencionar que los dos casos con máxima expresión (90%) eran melanomas que surgieron sobre nevos melanocíticos congénitos; sin embargo, sólo se obtuvieron cinco casos de melanoma

nodular sobre nevo melanocítico congénito (figura 4), lo cual representa una cifra pequeña.

Considerando las múltiples fases de la oncogénesis a través del factor de crecimiento vascular endotelial que condiciona la angiogénesis, en nuestro estudio se practicó la regresión lineal correlacionando la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial con el índice proliferativo Ki-67, lo que demuestra una significancia estadística muy fuerte, con una $P < 0.006$. Se interpreta, por lo tanto, que a mayor expresión del factor de crecimiento vascular endotelial el tumor tiene una capacidad más alta de facilitar la replicación celular, lo cual podría tener un alto efecto en las vías de la tumorogénesis. Para reforzar esta correlación, igualmente se realizó el análisis de Pearson con significancia bilateral evaluando la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial como variable independiente y la expresión del Ki-67 como variable dependiente. Se obtuvo una significancia alta con una $P < 0.0006$, lo cual muestra que ambas expresiones son directamente proporcionales, es decir, que a mayor expresión del factor de crecimiento vascular endotelial, mayor reproducción celular, expresada a través del índice proliferativo Ki-67. No encontramos referencias en la literatura revisada respecto de la correlación de estas dos variables. Sin embargo, el primer estudio reportado de manera individual sobre la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial fue el de Dadras y colaboradores,²⁰ al que le siguieron numerosos estudios. En cuanto al Ki-67, Ben-Izhak y colaboradores²¹ realizaron el primer estudio en el que se encontró una asociación entre el porcentaje de expresión del índice proliferativo Ki-67 y el tiempo de sobrevida de los pacientes con melanoma, sin embargo, los melanomas eran anorrectales.

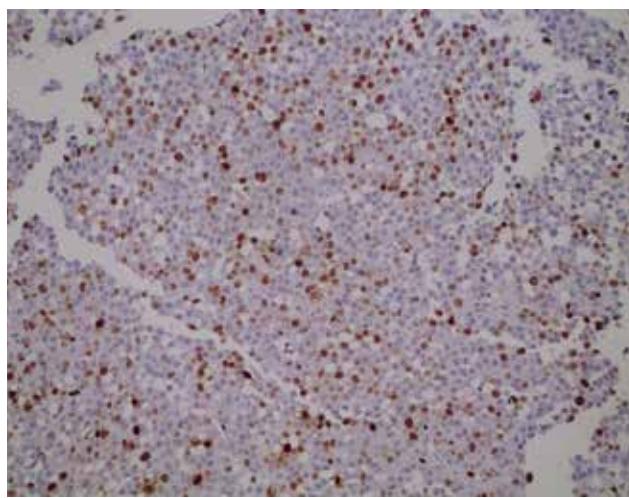


Figura 3. Expresión de antígeno Ki-67 en 40% en melanoma nodular.



Figura 4. Melanoma nodular sobre nevo congénito.

Mediante el método estadístico de Pearson, la correlación entre la expresión total de factor de crecimiento vascular endotelial y la invasividad de acuerdo con el nivel de Clark, para correlacionar ambos parámetros no encontramos una significancia estadística importante ($P < 0.665$). Asimismo, la correlación entre la expresión total del factor de crecimiento vascular endotelial y el tamaño de las lesiones, tampoco fue significativa ($P < 0.759$). Estos hallazgos son importantes ya que podrían demostrar que la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial es independiente de la invasividad y el tamaño de las lesiones de melanoma nodular. En la literatura actual no encontramos referencias registradas que intenten correlacionar estas dos variables en su interrelación, sólo como variables independientes individuales.

Se realizó el análisis de Pearson con significancia bilateral evaluando la expresión del índice proliferativo Ki-67 como variable dependiente y el número de mitosis por campo de alta resolución como variable independiente. Se obtuvo una significancia alta, $P < 0.00000$, lo cual muestra que ambas expresiones son directamente proporcionales, es decir, que a mayor expresión del Ki-67, mayor número de mitosis por campo de alta resolución, y viceversa. Retomando el Ki-67 como un índice de proliferación celular que marca todas las fases de una célula en mitosis (excepto Go).

Las aseveraciones anteriores nos permiten establecer la necesidad de estudios multicéntricos que analicen las diversas facetas del comportamiento biológico de este tumor, para crear las bases para nuevos métodos diagnósticos y enfoques terapéuticos dirigidos a blancos específicos. Con esto se pretende alargar el periodo de vida, así como mejorar la calidad de la misma. Nuestro estudio pretende sentar las bases para sugerir múltiples enfoques en el análisis de esta complicada entidad. Asimismo, sirve como base para estudios con muestras más grandes y quizás con otros diseños metodológicos que permitan implementar el uso de marcadores inmunohistoquímicos, como el VEGF y el Ki-67 de manera rutinaria en el melanoma cutáneo. Por lo tanto, consideramos que puede servir como piloto para la investigación del melanoma en todas sus variedades clínico-patológicas, tomando en cuenta estudios clínicos, anatopatológicos y de biología molecular.

BIBLIOGRAFÍA

1. NCI Cancer Net Database, disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/melanoma>. Consultado: 14 de noviembre de 2014.
2. National Cancer Institute, Surveillance, epidemiology and end results. Disponible en: <http://www.seer.cancer.gov/statfacts>. Consultado: 14 de noviembre de 2014.
3. International Agency for Research on Cancer, Globocan 2002. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/>. Consultado: 14 de noviembre de 2014.
4. Gutiérrez R y Cortés N, Confrontando al melanoma en el siglo xxi, *Med Cutan Iber Lat Am* 2007; 35(1):3-13.
5. Eran H, Watson IR, Kryukov GV et al, A landscape of driver mutations in melanoma, *Cell* 2012; 159(2): 251-63.
6. Gandini S, Sera F, Cattaruzza M et al, Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors, *Eur J Cancer* 2005; 41: 2040-59.
7. Tsao H, Chin L, Garraway L et al, Melanoma: from mutations to medicine, *Genes Dev* 2012; 26:1131-55.
8. Van Leeuwen MT, Webster AC, McCredie MR et al, Effect of reduced immunosuppression after kidney transplant failure on risk of cancer: population based retrospective cohort study, *BMJ* 2010; 340(570):1-6.
9. Alfeirán-Ruiz A, Escobar G, Barreda F et al, Epidemiología del melanoma de piel en México, *Rev Ins Nal Cancerol* 1998; 44(4): 168-74.
10. Saucedo A, Gutiérrez R y Medina A, Cáncer de piel en el Centro Dermatológico Pascua. Estudio epidemiológico de 10 años, *Dermatología Rev Mex* 2005; 49(6): 231-9.
11. Orendain-Koch N, Ramos-Álvarez M y Ruiz-Leal A, Melanoma en la práctica privada en México: un diagnóstico oportuno, *Dermatol Rev Mex* 2015; 59:89-97.
12. Egger M, Dunki-Jacobs EM, Callender GG et al, Outcomes and prognostic factors in nodular melanomas, *Surgery* 2012; 152:652-60.
13. Eggermont AM, Spatz A y Robert C, Cutaneous melanoma, *The Lancet* 2014; 383(9919):816-27.
14. Tejera-Vaquerizo A, Solís-García E, Ríos-Martín J et al, Factores pronósticos en el melanoma cutáneo primario no incluidos en la clasificación de la American Joint Committee on Cancer (ajcc), *Actas Dermosifiliogr* 2011; 102(4):255-63.
15. Ladstein RG, Bachmann IM, Straume O et al, Ki-67 expression is superior to mitotic count and novel proliferation markers PHH3, MCM4 and mitosin as a prognostic factor in thick cutaneous melanoma, *BMC Cancer* 2010; 10(140):1-15.
16. Káram-Orantes M, Toussaint-Caire S, Domínguez-Cherit C et al, Características clínicas e histopatológicas del melanoma maligno en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González", *Gac Méd Méx* 2008; 144(3):219-23.
17. Bevona C y Sober AJ, Melanoma incidence trends, *Dermatol Clin* 2002; 20:589-95.
18. Haydu LE, Murali R, Bonenkamp JJ et al, Prognostic importance of the extent of ulceration in patients with clinically localized cutaneous melanoma, *Ann Surg* 2012; 255:1165-70.
19. Konstantin A, Lazaris AC, Ioannidis E et al, Immunohistochemical expression of VEGF, HIF1-a, and PLGF in malignant melanomas and dysplastic nevi, *Melanoma Res* 2011; 21:389-94.
20. Dadras SS, Lange-Asschenfeldt B, Velasco P et al, Tumor lymphangiogenesis predicts melanoma metastasis to sentinel lymph nodes, *Mod Pathol* 2005; 18:1231-42.
21. Ben-Izhak O, Bar-Chana M, Sussman L et al, Ki-67 antigen and PCNA proliferation markers predict survival in anorectal malignant melanoma, *Histopathology* 2002; 41:519-25.