

## *Melanomas malignos cutáneos*

### Anatomía patológica

Dr. JULIO DE LOS SANTOS \*

Los melanomas malignos son tumores originados en células neuroectodérmicas que tienen como hecho fundamental la propiedad de formar pigmento melánico, aun cuando esta función puede estar muy deprimida. Estas células son los melanoblastos. En todos aquellos lugares donde existen melanoblastos, o células melánicas, ya sea en forma normal o circunstancial, es posible ver melanomas.

La piel normalmente posee un aparato melánico muy importante, localizado en su capa basal y en sus anexos, lo que constituye la base fundamental para explicar la localización más frecuente del melanoma maligno.

#### HISTOGENESIS

Los melanomas pueden originarse en los melanoblastos de la piel previamente normal; en los componentes epidérmicos de un nevo de unión o en melanosis circunscriptas precancerosas, del tipo de Dubreuilh-Hutchinson.

El tumor evoluciona de un estado precanceroso a un estado de melanoma superficial o "in situ", y luego a una forma francamente maligna, caracterizado por una franca proliferación celular, crecimiento infiltrante, invasión vascular linfaticohemática y ulceración.

Algunos melanomas adoptan un tipo de crecimiento lento, se originan en melanosis circunscriptas precancerosas pasando a un estado de melanoma superficial que persisten durante un largo tiempo y solamente algunos de ellos llegan a una etapa invasora de gran malignidad; otros en cambio, desarrollan una forma de crecimiento rápido, apareciendo como invasores de entrada, siendo muy difícil detectar las lesiones superficiales o "in situ".

Según CLARK existen 3 tipos de melanomas: 1) Melanomas infiltrantes superficiales o melanomas originados en melanosis pre-melanóticas. 2) Melanomas originados en pecas melánicas o Melanomas Lentigo Maligna. 3) Melanomas nodulares.

Cada uno de estos tipos de melanomas presentan un cuadro histopatológico y una evolución clínica característica.

#### LOCALIZACIONES

Los melanomas cutáneos son 10 veces más frecuentes que los de ojo (3).

Dentro de la piel el sitio de mayor frecuencia es a nivel del miembro inferior. Le si-

gue en frecuencia las regiones de cabeza y cuello (3).

Los melanomas sub-ungueales llamados panadizos melanóticos, constituyen el 3-4 % de los melanomas. Se localizan fundamentalmente en las manos. Los melanomas de la piel del dorso se caracterizan por su rápida evolución y por la dificultad de instituir un tratamiento adecuado.

#### MACROSCOPIA

Depende en general del tipo de melanoma.

Los llamados *infiltrantes superficiales* aparecen como una lesión plana pigmentada, cuyo color varía del pardusco al negro, permanecen en forma estática durante un largo periodo, confundiendo con los caracteres de un nevus o lesiones melanóticas. Las manifestaciones de malignidad de estas lesiones se evidencian por su crecimiento en extensión, la irregularidad de sus contornos, aparición de una superficie saliente, falta de uniformidad en la pigmentación, áreas acrómicas alternadas con zonas hiperpigmentadas, induración nodular y halo congestivo inflamatorio.

Su desarrollo es lento, sin embargo, el pasaje a la forma maligna invasora con metástasis ganglionares, ocurre solamente en algunos melanomas y luego de un largo tiempo de evolución. Este tipo de melanoma presenta un índice bajo de mortalidad.

Las formas *nodulares* se caracterizan por un crecimiento rápido, persistente; apareciendo como un nódulo cutáneo duro, irregular, infiltrante, mal delimitado, más o menos pigmentado o sin pigmentación, a veces con irregularidades en la distribución del pigmento. Infiltra el dermis vecino y los tejidos subyacentes, a veces puede crecer en forma exofítica; la ulceración sobreviene en su evolución y es un elemento característico de malignidad.

Un signo precoz de malignidad de una lesión pigmentada es el halo rojizo, inflamatorio, peri-tumoral.

Las formas *amelánicas ulceradas* pueden confundirse con granulomas piógenos, panadizos o úlceras inflamatorias.

Los melanomas sub-ungueales pueden aparecer como hematomas o panadizos.

La aparición de lesiones satélites es un elemento de diagnóstico de melanoma maligno de gran importancia.

#### MICROSCOPIA

Los componentes celulares de un melanoma maligno pueden ser semejantes a los de un

\* Asistente del Dpto. de Anatomía Patológica.

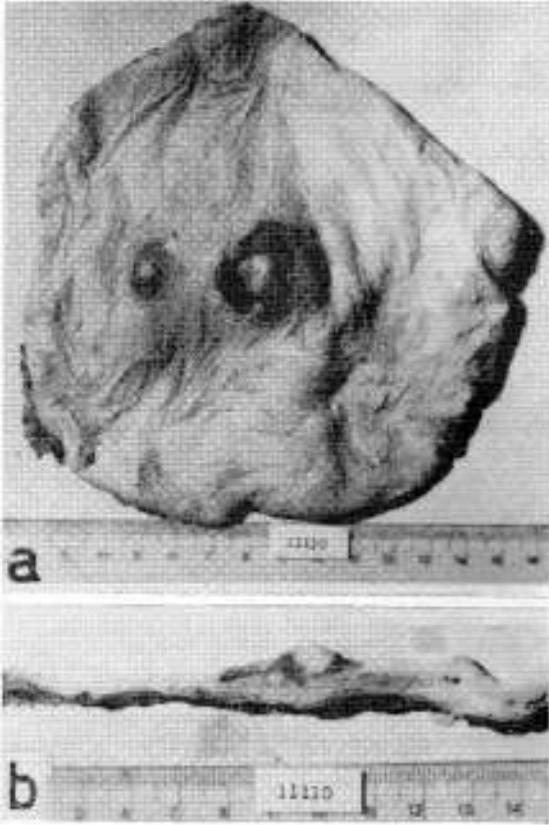


FIG. 1-A.—Lesión pigmentada nodular, de bordes irregulares. FIG. 1-B.—Corte de la misma lesión, evidenciando una infiltración del dermis subyacente. Se pueden observar áreas pigmentadas y acrómicas intercaladas.

nevus, pero presentan un polimorfismo y grados de atipia más pronunciados; el agrupamiento celular es más irregular lo que permite caracterizar a los melanomas.

Se han descrito 5 tipos celulares:

1) *Células dendríticas*, son células de contornos irregulares, con prolongamientos; sus atipias y la irregularidad de su distribución hace fácil diferenciarlas de las hiperplasias yuxtatumorales observables a veces, en la vecindad de los tumores.

2) *Pequeñas células nevoides*. Se caracterizan por su tamaño de 8 a 10 micras, escaso citoplasma, a veces con pigmento melánico, núcleo a gruesos grumos de cromatina, irregulares y con mitosis. En algunos casos de melanomas amelánicos constituidos por estas células puede plantearse diagnóstico diferencial con linfosarcomas y carcinomas a células pequeñas.

3) *Células epiteloideas*. — Es una célula de gran tamaño, citoplasma granuloso, con pigmento melánico, su núcleo es redondeado con gruesos grumos de cromatina y un nucleolo prominente. Pueden semejar células de un carcinoma epidermoide no cornificado.

4) *Células fusiformes*. — Son de gran tamaño, alargadas, dispuestas en bandas entre-

cruzadas, citoplasma granuloso, con cantidad variable de pigmento. Núcleos con nucleolos y gruesos grumos de cromatina. Pueden semejar o simular un sarcoma.

5) *Células gigantes multinucleadas*. — Algunos señalan la importancia diagnóstica de estas células, aunque pueden verse en otros melanomas benignos, (melanoma juvenil).

En el estado de melanoma "in situ" las lesiones se parecen a un lentigo nevoide, pero existe una mayor densidad celular, la distribución de las células es irregular, apareciendo agrupamientos con diverso número de células. Sus constituyentes se parecen a células epitelioides y existen ciertas atipias del núcleo y citoplasma. En el dermis existe un infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos y abundantes melanóforos.

En un estado más avanzado la lesión melánica precoz puede simular un nevus "junction"; sin embargo la irregularidad de los nidos celulares con agrupamientos de diversos tamaños desordenadamente distribuido en la zona dermo-epidérmica y las atipias celulares, con aumento de los elementos celulares epiteloideas de gran tamaño, pueden inducir a un patólogo experimentado al diagnóstico de melanoma. La laxitud celular es otro elemento morfológico importante. Sin embargo es muy difícil diferenciar el estado precanceroso de un melanoma de sus formas iniciales "in situ".

En el melanoma infiltrante superficial las lesiones aparecen localizadas en la unión dermo-epidérmica, presenta elementos celulares atípicos, distribuidos en forma de nidos irregulares; en su evolución se expanden hacia la dermis superficial y hacia las capas superiores de la epidermis.

En un melanoma nodular se puede ver una serie de transiciones lesionales que van desde una piel normal, con zonas de actividad "Junctional atípica" a zonas de melanoma "in situ" con zonas de melanoma maligno invasor. Esto tiene mucha importancia para establecer el diagnóstico de melanoma maligno, sobre todo cuando la lesión es acrómica.



FIG. 2.—Los melanomas malignos pasan de un estado de "melanoma in situ" a un estado de melanoma infiltrante superficial y luego a una forma de infiltración profunda de "melanoma nodular". Se muestra en estado de melanoma "in situ" caracterizado por una actividad "de unión" atípica, con nidos celulares irregulares de distinto tamaño, separados entre sí por espacios de distinta dimensión; con tendencia a confluir.

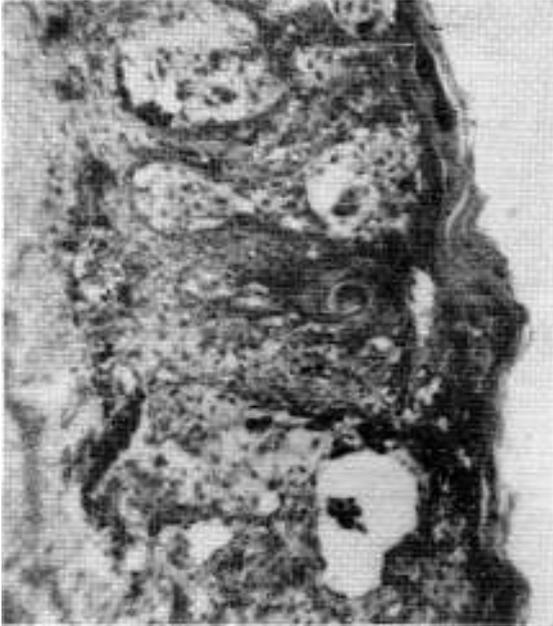


FIG. 3.— La irregularidad de los nidos celulares intra-dérmicos es bien evidente, con ocupación de toda la epidermis. Infiltrados linfocitarios dérmicos.

La irregularidad de la actividad "Junctional", las atipias celulares, la infiltración de linfocitos, la tendencia a invadir las capas superiores de la epidermis (lo que lleva a la ulceración), son todos elementos muy sugestivos de malignidad en el melanoma.

La infiltración de los distintos planos cutáneos y la aparición de lesiones satélites son hechos característicos de los melanomas malignos. Las lesiones satélites aparecen como nódulos en el dermis interpapilar recubiertos por una dermis intacta.

La infiltración en profundidad es, según Clark (1), elemento de primera importancia en el condicionamiento del pronóstico de un melanoma maligno. Este autor ha confeccionado una clasificación de los melanomas en grados, teniendo en cuenta la profundidad de infiltración. Tiene valor pronóstico.

*Grados de Clark de infiltración cutánea del melanoma:*

Grado I, tumor que no ha penetrado la membrana basal de la epidermis.

Grado II, tumor que se extiende al dermis interpapilar.

Grado III, tumor que se ha extendido y ocupa la interfase entre el dermis papilar y reticular.

Grado IV, Tumor extendido al dermis reticular.

Grado V, tumor extendido al tejido celular subcutáneo.

#### DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Existen una serie de lesiones benignas y malignas cuyos caracteres macroscópicos o mismo microscópicos pueden simular un melanoma

maligno. La lista de dichas afecciones es larga. Ello sugiere que el diagnóstico de melanoma debe realizarse por un patólogo o grupo de patólogos especializados, estudiando múltiples cortes totales de la lesión y tejidos vecinos, con tinciones adecuadas, tratando no solamente de establecer el diagnóstico positivo, sino también el grado de extensión local del tumor, posibles signos que sugieran invasión vascular, etc. Todo esto con el fin de determinar un pronóstico lo más exacto posible.

#### DIFUSION Y METASTASIS

La difusión de los melanomas a distancia se realiza fundamentalmente por vía linfática y accesoriamente por vía hemática. La invasión de los planos cutáneos en profundidad encuentra indefectiblemente a los vasos lin-



FIG. 5.— Muestra parte de un melanoma infiltrante de tipo nodular.



FIG. 4.— Muestra la transición de una zona de melanoma infiltrante superficial, con áreas de actividad de unión atípica, previa, a una zona de infiltración nodular.



FIG. 6.— Imitada de Clark. Muestra los distintos grados de infiltración cutánea en profundidad. Ello es un elemento de primera importancia en el pronóstico de la posible evolución de un melanoma.

fáticos en su trayectoria. Las lesiones satélites que rodean al nódulo tumoral melánico y los que se distribuyen a lo largo de los miembros en forma de nódulos son signos de difusión linfática del melanoma. Las metástasis se realizan en los ganglios regionales y pueden ser fácilmente visibles macroscópicamente por su aspecto y color característico. La permeación linfática por células melánicas, llamadas metástasis en tránsito, puede constituir un problema de difícil solución para el cirujano oncológico. Es factor de recidiva local cuando no se trata adecuadamente. La vía hemática considerada vía accesoria de difusión de los melanomas, parece ser más a menudo invadida de lo que comúnmente se cree. Esto explicaría ciertas invasiones rápidas a distancia y es un hecho evidente de mal pronóstico.

#### RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS DE LOS MELANOMAS TRATADOS MEDIANTE PERFUSION CON ALKERAN

Estos resultados ya fueron expuestos en un trabajo previo (2).

##### Modificaciones macroscópicas.

1. — *Modificaciones del tamaño de la lesión.* Fue un hecho muy evidente, en todos los casos se pudo observar una reducción notable de las dimensiones de la lesión en un breve período. Lo mismo ocurrió en aquellos casos con lesiones satélites y en los ganglios regionales. Una segunda perfusión realizada en uno de los casos, fue igualmente eficaz.

2. — *Tendencia a la curación de las lesiones;* desaparición de los elementos exudativos y de aspecto sanioso. Aparición de una costra de aspecto seco con reepitelización parcial.

3. — *Modificaciones en la pigmentación.*

##### Microscopia.

Se realizó un estudio comparativo entre la biopsia previa y los hallazgos histopatológicos

de la pieza reseca luego de la perfusión. Se encontraron grandes focos de necrosis con desaparición de masa tumoral, siendo en algunas zonas total dicha desaparición.

Los signos de degeneración celular fueron evidentes: picnosis, cariólisis, cariorresis, liberación de pigmento melánico por destrucción celular, macrofagia pigmentaria y organización fibroblástica en aquellos focos de desaparición celular tumoral.

Las células con mayor pigmentación, fueron aparentemente las más sensibles a la acción del agente quimioterápico.

Nunca se pudo lograr una destrucción tumoral total, existiendo en diversos sectores células residuales con su morfología conservada.

En las metástasis ganglionares se observó focos de necrosis y aparición de células fantasma por necrosis en un caso.

Estos resultados sugieren que la perfusión con Alkerán es eficaz en el tratamiento de los melanomas malignos. No obstante es incompleto, ya que disminuye la masa tumoral, desvitaliza a las células del melanoma y posiblemente actúa en la vía linfática sobre las células circulantes como metástasis en tránsito.

#### RESUMEN

Los melanomas malignos cutáneos pueden originarse en los melanoblastos de la piel aparentemente normal, en placas melanóticas precancerosas del tipo Dubreuilh-Hutchinson o en un nevus de unión. Evolucionan de un estado precanceroso a un estado de melanoma "in situ" a una forma de melanoma infiltrante.

Existen 2 formas de evolución: una lenta de localización superficial y una rápida con infiltración profunda de los tejidos vecinos.

Existen 3 tipos de melanomas malignos: 1) Melanomas infiltrantes superficiales u originados en melanosis premelanóticas; 2) melanomas originados en pecas melánicas o en Lentigo Malignas, y; 3) melanomas nodulares.

La infiltración en profundidad condiciona la evolución y el pronóstico del melanoma. Existen 5 grados establecidos de acuerdo a la profundidad de penetración cutánea.

La difusión linfática es elemento de gran importancia en la evolución, se establece mediante ella la satelitosis y la invasión ganglionar.

Los tratamientos mediante perfusión tienden a destruir estas metástasis llamadas en tránsito; en estas circunstancias el Alkerán ha demostrado ser de gran eficacia en algunos casos estudiados por nosotros.

#### RÉSUMÉ

Les mélanomes malins cutanés peuvent avoir leur origine dans les mélanoblastes de la peau apparemment normale, dans des plaques mélanotiques pré-cancéreuses du type Dubreuilh-Hutchinson ou dans un naevus d'union. Ils évoluent d'un état pré-cancéreux à un état de mélanome "in situ", à une forme de mélanome infiltrant.

Il y a deux formes d'évolution: l'une lente, de localisation superficielle et l'autre rapide, avec infiltration profonde des tissus environnants. Il existe trois formes anatomopathologiques: 1) Mélanomes infiltrants superficiels ou provenant de mélanoses pré-mélanoti-

ques; 2) Mélanomes ayant leur origine dans des taches de rousseur mélaniques ou dans des Lentigi malignes; 3) Mélanomes nodulaires.

L'infiltration en profondeur conditionne l'évolution et le pronostic du mélanome. Cinq degrés sont établis, suivant la profondeur de la pénétration cutanée.

La diffusion lymphatique a une grande importance dans l'évolution, c'est par elle que s'établissent la satellitose et l'invasion ganglionnaire.

Les traitements au moyen de la perfusion tendent à détruire ces métastases dénommées de transit; l'Alkeran s'est avéré très efficace dans certains de nos cas.

## SUMMARY

The malignant melanomas of the skin can appear in melanoblasts of seemingly normal skin, in melanotic precancerous scales of the Dubreuilh-Hutchinson type, or in junction nevus. These develop from a precancerous stage to a state of melanoma in situ, and then to a form of infiltrating melanoma.

There are two forms of evolution: one slow of superficial localization, and the other quick with deep infiltration in adjacent tissues.

Also three forms of anatomopathological tumors: 1) superficial infiltrating melanomas or originated by premelanotic melanosis; 2) melanomas of lentigomela-

nosis or lentigo malignant origin; 3) nodular melanomas.

Deep infiltration affects the process and diagnosis of melanoma. Five different degrees are established according to the depth of cutaneous penetration.

Lymphatic diffusion has great importance in the evolution, and through this satellitosis and lymph nodes invasion is produced.

Perfusion treatments destroy the so-called in transit metastases: and under these circumstances Alkeran has proved to be very effective in some of our cases.

## BIBLIOGRAFIA

1. CLARK, W. H. (Jr.) y Col. The histogenesis and biologic behavior primary malignant melanomas of the skin. *Cancer Res.*, 29: 705, 1969.
2. DE LOS SANTOS, J., PRIARIO, J. C. y Col. Estudio Histopatológico de los melanomas malignos de los miembros tratados por perfusión con Alkerán. *Congresos Integrados de Cancerología*. San Pablo, Brasil: 7-13/9/69. *Rev. Latinoamer. Quimioterapia Antineoplásica*. (En prensa).
3. PRIARIO, J. C. y Col. Evaluación del tratamiento del melanoma maligno. A propósito de 110 observaciones. *Cir. Urug.*, 43(2): 124, 1973.