

Melanoma Maligno en retrospectiva Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" Agosto del 2009 - Agosto del 2012

MAYERITH TORREYES¹, MIGUEL LÓPEZ², ANTONIO MONTILLA¹, MARÍA WAN DER VIEST¹,
MARIELA ZAMORA³

Resumen

El melanoma es un tumor originado de la transformación maligna de los melanocitos, siendo el tercer tumor más común de la piel. En Venezuela no existen estudios poblacionales o registros confiables que muestren las tasas de incidencia, prevalencia y mortalidad. Metodología: Estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal en donde se revisaron los archivos de biopsias con diagnóstico de melanoma en el periodo de agosto del 2009 a agosto del 2012 en el Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" en Caracas. Resultados: De un total de 20.496 biopsias realizadas en el periodo de estudio, 3.785 fueron biopsias de piel. Se encontraron 14 casos de melanoma, la prevalencia fue de % para biopsias de piel y un 0,06% para el total general. El sexo afectado fue el femenino con 57%, la media de edad 38 años y el grupo etario más afectado, entre los 61 y 69 años (28,57%). La localización acral fue la más frecuente y el 36% correspondieron a melanomas de extensión superficial. El Breslow promedio para 12 casos fue de 2,36 mm . 43 % de los diagnósticos fueron realizados en el Servicio de Dermatología mientras que en el 21% de los casos no fue consignado el servicio tratante; la ulceración no fue reportada en la mitad de los casos. Conclusión: En nuestro estudio observamos más afectación del sexo femenino, reducción del porcentaje de los melanomas nodulares y un aumento de los melanomas de extensión superficial en comparación con estudios previos en nuestro centro. El Breslow promedio mejoró notablemente, este hecho podría ser atribuido al uso de la dermatoscopia para afianzar el diagnóstico precoz .Se requieren más estudios epidemiológicos para orientar los esfuerzos de estrategias de prevención, tratamiento y seguimiento de esta neoplasia.

Palabras clave: Melanoma, Breslow, dermatoscopia.

Malignant melanoma in retrospect Military Hospital "Dr. Carlos Arvelo "August 2009 - August 2012

Summary

Melanoma is a tumor, originally formed by malign transformation of melanocytes being the third most common skin tumor. In Venezuela, there are not studies or trust human data that reveal the rate of incidence, prevalence or mortality. Methodology: Descriptive study, cross section retrospective study was made from biopsy records with diagnosis of melanoma, from the period of august 2009 to august of 2012 at Dr. Carlos Arvelo Military Hospital in Caracas. Results: Of a total of 20,496 biopsies made in the study period, 3,785 were skin biopsies. 14 cases of positive diagnosis were found, a prevalence of 0. 36% for skin biopsies and 0.06% of total biopsies. The most affected gender was female with 57% whose average age was 38 years old, and the most

1. Dermatólogos egresados del postgrado de Dermatología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo"

2. Dermatólogo docente postgrado de Dermatología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo".

3. Dermatopatólogo. docente postgrado de Dermatología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo"

Autor para correspondencia:
Mayeth Torreyes
correo electrónico:
Mayerith@hotmail.com

affected age group was between 61 and 69 years old (28. 57%). The anarchic localization was the most frequent and 36% belongs to melanomas of shallow formation. The Breslow average on 12 cases was 2.36 mm. Dermatology staff diagnosed 43% of the cases, whereas 21% of the cases was not diagnosed by the Dermatology Service; ulceration was not reported in half of the cases. Conclusion: In our study was observed that female gender was most affected, a rate reduction of modular melanomas and an increase of superficial extension melanomas. Dermatology Service improved the Breslow average; possibly this fact was due to the use of dermoscopic procedure in order to perform an earlier diagnosis. More epidemiological studies are necessary in order to encourage new strategies for the prevention, treatment and following of this neoplasia.

Key words: Melanoma, breslow, dermoscopic.

Introducción

El melanoma es un tumor que se origina de la transformación maligna de los melanocitos en el 95% de los casos de se ubican en la piel. Es posible encontrar formas primarias en otras localizaciones (ojo, tracto gastrointestinal y otras mucosas)^{1,2}.

La clasificación clínico patológica utilizada para estadificar los pacientes con melanoma es la de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en su séptima versión ,en octubre del 2016 se publicó la octava edición sin embargo, la misma entrará en vigencia en los Estados Unidos en enero del 2018 dando tiempo a las prácticas clínicas para adaptarse a los cambios^{3,4}. Entre los cambios que se presentan en esta nueva versión tenemos: El T0 es utilizado si no hay evidencia de tumor primario, el TIS es utilizado para melanoma *In Situ*, las mitosis ya no son parte de la categoría T, La categoría T1 usa un 0,8 mm como umbral y la presentación de la categoría T1b definida como 0,8-1 mm con o sin ulceración, la detección microscópica y macroscópica de un tumor en los ganglios linfáticos será conocida como clínicamente oculta y clínicamente detectada respectivamente ,nuevas categorías N1c N2c N3c que toman en consideración la presencia de microsateletosis metástasis satélite y metástasis en tránsito, también un nuevo M1d para metástasis a distancia del sistema nervioso central ^{5,6,7}.

EPIDEMIOLOGIA

El melanoma se produce como resultado de complejas interacciones de factores genéticos y ambientales y su comportamiento es impredecible². El riesgo individual para el

desarrollo de este tumor está determinado por la presencia de mutaciones heredadas o polimorfismos en los genes asociados a melanoma y por la magnitud de la exposición solar aguda o crónica recibida a lo largo de la vida^{8,9}.

Entre el 6% y 12% de los melanomas malignos se presentan en un patrón familiar y en 25% de estos casos se ha identificado una mutación en el gen CDKN2A ubicado en el cromosoma 9^{9,10,11,12,13}. Otra mutación descrita es la del gen BRAF, la cual se encuentra presente en el 50% de todos los melanomas y hasta en 80%de los melanomas no inducidos por daño solar^{11, 12,14}. Los nevus displásicos son precursores sospechosos en el 40% de los casos esporádicos de este tipo de cáncer^{14, 15,16,17}.

El melanoma es el tercer tumor más común de la piel y el más agresivo de ellos⁸.Según el proyecto GLOBOCAN en el 2008 se diagnosticaron 199.627 casos¹⁸ La OMS estima que las cifras de incidencia y mortalidad anual por melanoma son de 2,8 y 0,6 por 100.000 habitantes. Su incidencia ha aumentado considerablemente en las últimas décadas a nivel mundial.

Se ha descrito que de un 1% a 4% de los casos nuevos de melanoma ocurren en pacientes menores de 20 años y de estos 0,3% en menores de 14 años. En menores de 15 años la incidencia más alta se ha reportado en Australia ubicándose entre un 0,3 y 0,9%^{19,20}.En niños la tasa de melanoma se ha ido incrementando en los últimos años y corresponde a un 0,4% del total de melanomas²¹. Las tendencias en la incidencia de melanoma han demostrado un aumento en los tumores más delgados, menos letales en los últimos años²².

En Nueva Zelanda (Auckland) se ha registrado la mayor incidencia en el mundo de melanoma invasivo, estandarizada para la edad siendo de 56,2 por 100.000, tanto en hombres como mujeres²³. En Inglaterra, Escocia y Gales se ubica en el octavo lugar mientras que en Escandinavia ocupa el décimo lugar. En Italia, Polonia y Bélgica se ha reportado menos de 10 casos por 100000 por año. La incidencia más baja se ha registrado en Japón con menos de 2 casos por 100 habitantes^{23,24}. En Austria en el año 2011 se realizó un estudio en donde se evaluaron 5246 pacientes con melanoma de los cuales 1951 eran *in situ* y 3.295 invasivos²⁵. En Estados Unidos en el 2004 se estimaron 7900 muertes por este tipo de cáncer^{10,26}.

En Venezuela existen pocas publicaciones y estadísticas sobre esta neoplasia. Amini y colaboradores²⁷ efectuaron una revisión clínico patológica de 20 años del Melanoma maligno en el Instituto de Biomedicina del Hospital Vargas de Caracas (1973 a 1993) encontrando en 90 casos la raza más afectada la blanca, 4 casos correspondieron a melanoma amelanótico, 8% la variedad nodular y los *in situ* con 12,64%. Más recientemente Correa y colaboradores en el Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" de Caracas evaluaron retrospectivamente el melanoma durante un periodo de 5 años (2005-2009) encontrando la variante nodular como la más frecuente con 59%, manteniéndose la mayoría de los casos el Breslow promedio de 1,51 a 4 mm²⁸.

Datos oficiales publicados sobre la situación del cáncer en el país son del año 2012, en donde la fuente de información estadística se basa en los registros de mortalidad de Venezuela publicadas en el anuario epidemiológico de ese año, y para la morbilidad o incidencia se obtuvo a través de estimaciones por métodos estadísticos, que toman como base la información la mortalidad y los datos de morbilidad del Registro Central de Cáncer²⁹.

En el año 2012 ocurrieron en Venezuela de acuerdo la estimación estadística del sistema de Registro Central de Cáncer, 42.046 casos. De los cuales el Melanoma cutáneo se reportaron 165 casos en hombres con una tasa cruda de 1,12 por 100.000 hombres y 113 casos en mujeres con una tasa cruda de 0,77. Es importante

resaltar que las otras neoplasias de la piel distintas al melanoma se sacaron del orden de frecuencias, porque las estimaciones de incidencia tienen baja confiabilidad según la fuente del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) en el Programa de Oncología para el año 2015²⁹.

En Venezuela no existen estudios poblacionales o registros confiables que informen las tasas de incidencia y mortalidad.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal desde agosto del 2009 a agosto del 2012 a fin de describir la prevalencia de melanoma maligno en ese lapso observacional, evaluar la tendencia en los últimos años y compararlo con estudios previos.

Se revisaron los archivos de biopsias del departamento de anatomía patológica del hospital militar "Dr. Carlos Arvelo" con diagnóstico de melanoma, en el período de estudio. Se recolectaron los datos clínicos e histopatológicos y fueron llevados a una base de datos para su análisis.

Los resultados fueron presentados en tablas y gráficos. El análisis de los datos se realizó según frecuencias absolutas y relativas. Entre las variables cuantitativas utilizadas se citan medias, desviaciones estándar, mediana, moda.

Resultados

De un total de 20.496 biopsias realizadas en el periodo de estudio, 3.785 correspondieron a biopsias de piel. Se encontraron 14 casos de melanoma, lo que muestra una prevalencia de 0,36% de las biopsias de piel y un 0,06% para el total general.

La media de edad fue de 38 años (DE 11,1) con una moda de 67 años. El sexo más afectado fue el femenino con 57% de los casos (ver gráfico 1), y la distribución por grupos etáreos mostró más afectación entre los 61 y 69 años con 28,57%. No hubo casos en menores de 25 años.

Gráfico N° 1.

Pacientes Melanoma Maligno segun sexo Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" Agosto 2009- Agosto 2012 Caracas Venezuela

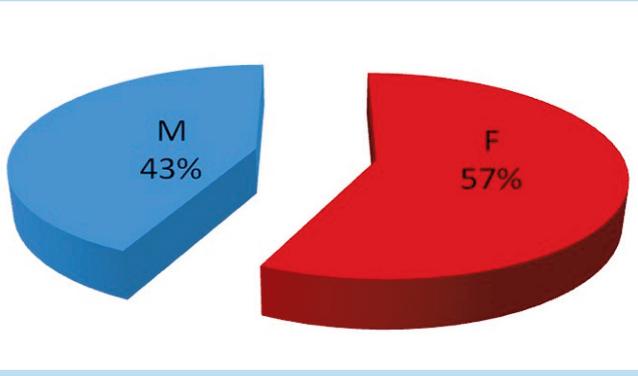


Gráfico N° 2.

Pacientes Melanoma Maligno segun grupos etarios Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" Agosto 2009- Agosto 2012

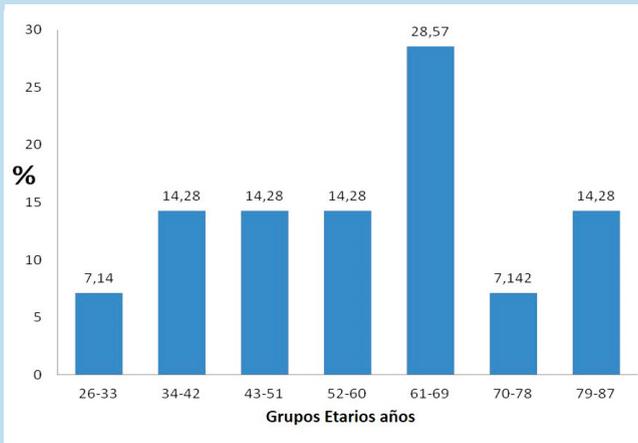
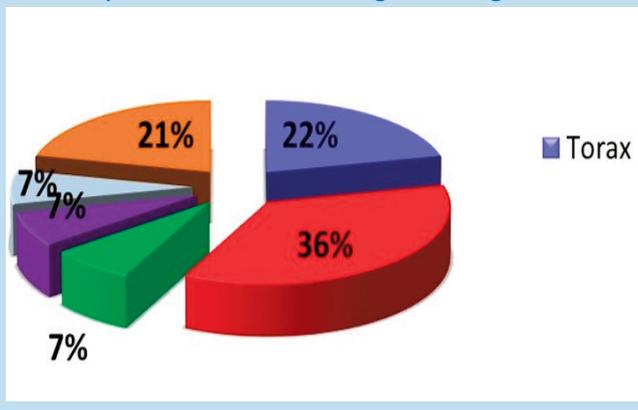


Gráfico N° 3.

Pacientes Melanoma Maligno segun localización anatómica Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" Agosto 2009- Agosto 2012

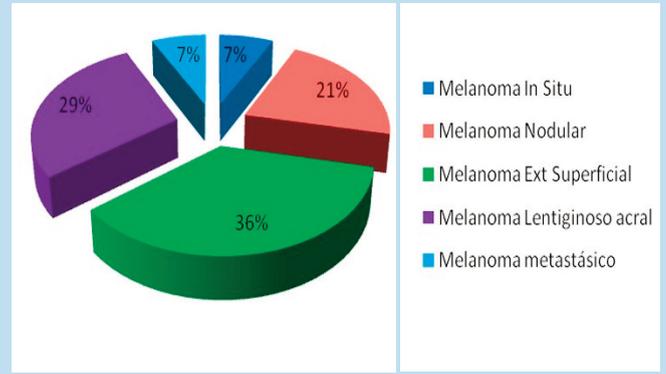


En cuanto a la localización anatómica la acral fue la más frecuente con 5 casos (35,71%) seguidos del tórax con 4 casos (28,57%) y los no reportados correspondieron al 21%.

El tipo histológico más frecuente fue el melanoma de extensión superficial con 36% seguido del melanoma lentiginoso acral con 29%, el tercer lugar fue para el melanoma nodular con 21% de los casos (gráfico 4).

Gráfico N° 4.

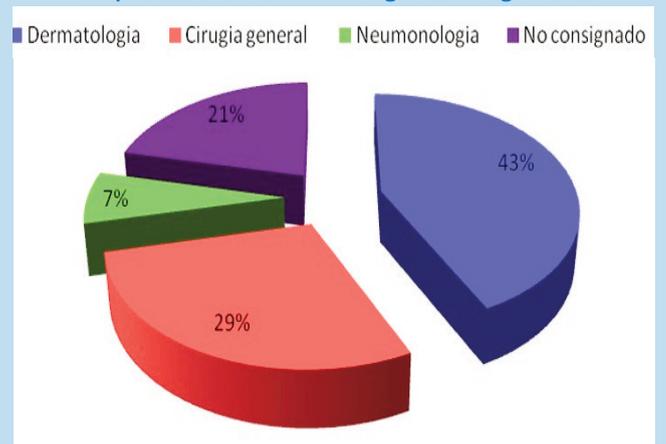
Pacientes Melanoma Maligno segun tipo histológico Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" Agosto 2009- Agosto 2012 Caracas Venezuela



En cuanto al diagnóstico según departamento, dermatología realizó el 43 % de las biopsias, seguido de cirugía general con 29% y no fue consignado el servicio tratante en 21 % de los casos .1 Caso de melanoma In Situ fue evaluado por dermatología (Gráfico 5).

Gráfico N° 5.

Pacientes Melanoma Maligno diagnóstico por departamento Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" Agosto 2009- Agosto 2012



Fuente: Archivos de biopsias Dpto. Anatomía Patológica

Excluyendo el melanoma in situ y el metastásico, el Breslow promedio en 12 casos fue de 2,36 mm (DE 2,04) y el número de mitosis contaje promedio para 12 casos fue de 4,58 x mm² (DE 7,22) (Tabla 1).

Tabla 1. TBreslow según cada caso de Melanoma Maligno Hospital Universitario de Caracas (Septiembre 2015 - 2016)

Nº DE CASOS	MEDIDA
1	4 mm
2	0,6 mm*
3	Metastásico
4	<i>In Situ</i>
5	3,2 mm
6	1 mm
7	8 mm
8	2 mm
9	1,3 mm
10	3,35 mm
11	1,4 mm
12	0,3 mm
13	2,5 mm
14	0,7 mm

La ulceración fue reportada en 5 casos (35.71%), no hubo ulceración en 1 caso (7,14%), no se reportó en 7 casos (50%).

Discusión

En el año 2004 el Registro Nacional de Cáncer de Venezuela (RNCV) desarrolló un proyecto piloto, versión para internet de una base de datos electrónica originalmente creada por el Grupo Multidisciplinario y Multicéntrico para el Estudio del Melanoma (GMMM) para las ciudades de Caracas y Valencia. Según este grupo, para el 2009 se encontraban 701 pacientes el 54,9% eran mujeres. Se informaron 116 casos de melanoma cutáneo por año³⁰.

Observamos más afectación en el sexo femenino similar a las estadísticas nacionales y menor a la observada en Chile (65%) y Perú^{31,32} y diferente a lo reportado en México en donde el sexo más afectado fue el masculino³³.

Correa y col en un trabajo realizado en nuestro centro mostró que el sexo más afectado fue el masculino con 70%, en dicho periodo la población atendida era en su mayoría militar²⁸.

En Chile la media de edad fue de 64,2 años con afectación de 62,5% en mayores de 60 años, en nuestro estudio el mismo grupo se ubicó en 49,99%³¹ La localización acral fue de 36 %. Salazar y colaboradores en nuestro centro en el periodo 1996-2006 encontraron igual proporción de melanomas de localización acral y en tronco con 25 %³⁴.

También se registró una reducción de los melanomas nodulares de 60 a 21,4% con mayor diagnóstico de melanomas de extensión superficial²⁸. En España y Argentina este tipo también fue el más frecuente^{35,36}. La reducción de los tipos nodulares y el incremento de los melanomas de extensión superficial, muestran que se mejoró el diagnóstico clínico, y posiblemente el pronóstico y la sobrevida sin embargo, para poder definir estos últimos aspectos debería realizarse el seguimiento de dichos casos en el tiempo. 1 solo caso de melanoma *in situ* diagnosticado por nuestro servicio abre la puerta a la autocrítica, tomando en consideración que en países desarrollados la tasa de diagnóstico se inclina hacia los melanomas *in situ*.

Se debe resaltar que se desconoce el servicio tratante en un 21% de los casos. Así mismo se observó que el servicio de dermatología realizó los diagnósticos con menor Breslow promedio que los otros departamentos, este hecho puede atribuirse al uso de la dermatoscopia para afianzar el diagnóstico precoz de esta neoplasia²⁸.

Llama la atención que la ulceración siendo un factor pronóstico importante no fue reportada en la mitad de los casos.

En cuanto a la tendencia del melanoma correlacionándolo con el estudio de Correa y colaboradores observamos dos picos, en 2007 y 2009 con 13 y 11 casos respectivamente. Los demás años se diagnosticaron entre 2 y 8 al año, similar a lo reportado en El hospital de San Pablo de Coquimbo Chile en donde se reportan de 5 a 8 al año³⁷. En el 2012 hasta el punto de corte se diagnosticaron 4 casos de melanoma.

Recomendaciones

Existe escasa información sobre la epidemiología del melanoma en nuestro país, por lo que se requieren más estudios epidemiológicos para orientar los esfuerzos de estrategias de prevención, tratamiento y seguimiento.

También se sugiere impulsar la inclusión de todos los datos clínicos del paciente, sobre el tumor, servicio tratante, número de historia en la boleta de solicitud de biopsia.

Se recomienda afianzar más el uso de dermatoscopia para diagnosticar mayor número de lesiones en etapas más tempranas. Es importante unir esfuerzos las diferentes sociedades científicas y hospitales con la Red Nacional de Cáncer a fin de aportar datos y estadísticas confiables sobre la prevalencia no sólo del Melanoma sino de los otros tipos de cáncer de piel ●

Referencias

1. Hussein MR. Extracutaneous Malignant melanomas. *Cancer Invest* 2008; 26:516-34
2. Montezuma G, Diaz de Leon R, Rodriguez F et al Melanoma Nasomaxilar: revisión de la literatura y reporte de un caso. *Gaceta mexicana de oncología*.2016;15(3) 181-186
3. Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2014; 383: 816-27
4. Balch, C. Final version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-6206
5. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol* 2011;29:2199-205.
6. Amin M, Frederick G, Campton C et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual Continuing to build a bridge from a population based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA cancer j clin* 2017;67:93-99
7. Scolyer RA, Thompson JF, Shaw HM, . The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized primary cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol* 2006;33:395-6.
8. Acosta A, Fierro E, Velásquez V, Rueda X. Melanoma: patogénesis, clínica e histopatología *Rev Asoc Col Dermatol*. 2009;17:87-108.
9. Catalayud A, Requena C, Botella R, Sanguenza O.P. Novedades en biología molecular y su aplicación en el diagnóstico y el tratamiento del melanoma. *Actas Dermosifilogr*.2009;100(1):52-65
10. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med*. 2004;351:998-1012.
11. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2005;365:687-701.
12. de Braud F, Khayat D, Kroon BB, et al. Malignant melanoma. *Crit Rev Oncol Hematol*.2003; 47:35-63.
13. Mackie RM. Risk factors for the development of primary cutaneous malignant melanoma. *Dermatol Clin*.2002; 20:597-600.
14. Wagner AJ, Fisher DE. Melanocyte signaling pathways and the etiology of melanoma. *Drug Discov Today Dis Mech*.2005; 2:179-83.
15. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 2005 ; 353 : 2135 -47.
16. Ernstoff T, Duray PV, Ernstoff MS. Dysplastic Nevi in association with multiple primary melanoma. *Cancer Res*.1998;48:1016-18.
17. Richard E. Surgical treatment of malignant melanoma. *Surgical Clinics of North America*, 2003; 83: 109-156.
18. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, et al. GLOBOCAN 2008. Cancer Incidence and mortality World Wide. IARC Cancer Base N 10. International Agency for Research on Cancer; 2010, 2008
19. Schmid-Wendtner MH, Berking C, Baumert J, Schmidt M, Sander CA, Plewig G, Volkenandt M. Cutaneous melanoma in childhood and adolescence: an analysis of 36 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46:874-9.
20. Huynh PM, Grant-Kels JM, Grin CM. Childhood melanoma: update and treatment. *Int J Dermatol*. 2005;44:715-23.
21. Strouse JJ, Fears TR, Tucker MA, Wayne AS. Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Clin Oncol* 2005;23.
22. Desmond RA, Soong SJ. Epidemiology of malignant melanoma. *Surg Clin North Am*. 2003;83:1-29.
23. Gorbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol*. 2009;27:3-9.
24. Marks R. Epidemiology of melanoma. *Clin Exp Dermatol*.2000; 25:459-63.
25. Monshi B, Vujic M, Kivaranovic D, et al. The Burden of Malignant melanoma- lessons to be learned from Austria. *Eur. Journal Cancer* 2016;56:945-53.
26. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, et al. Malignant Melanoma in the 21st Century, Part 1: Epidemiology, Risk Factors, Screening, Prevention, and Diagnosis. *Mayo Clinic Proc* 2007;82:364-380.
27. Amini S, Piquero J, Reyes O. Melanoma Maligno Revisión Clínico-patológica en el Servicio de Dermatología del Hospital Vargas de Caracas. Instituto de Biomedicina 1973-1993. *Dermatol Venez* 1994; 32 : 128-32.
28. Correa L, López M, Clement C, Dempaire M, Zamora M. Características clínicas y patológicas del melanoma maligno. Servicio de dermatología Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo Enero 2005. Agosto 2009. *Dermatol Venez* 2010;48:3-4.
29. Capote L. Resumen del Cáncer en Venezuela. *Revista Venezolana de Oncología*. 2015; 27:256-68.
30. Grupo Multidisciplinario y Multicéntrico para el Estudio del Melanoma (VE). Valencia: GMMM; c 2010 Available from: <http://www.gmmm.com.ve/> Accessed 8 December 2010.
31. Iribarren O, Sepúlveda M, Hidalgo J, Madariaga J. Estudio epidemiológico de melanoma maligno en la región IV de Chile. *Cuad. Circ*.2005; 19:33-38.
32. Gutiérrez C, Alarcón E, Valle R, Calderón G *Folia Dermatol Perú* 2007; 18:23-27.
33. Rosas Sh, Boca T, Muñoz D, Muñoz F, Muñoz G, CIMEL 2003 vol 8, número 1.
34. Salazar D, Cruz Y, Flores Y, Guevara D, et al Melanoma Maligno 10 años en retrospectiva 10 años 1996-2006 Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Trabajo libre presentado en el IX congreso venezolano de patología Dr. Orlando Herrera Mérida Venezuela 16-18 Nov 2006.
35. Aviles A, Lazaro P, Lecona M. Epidemiología y supervivencia del melanoma cutáneo en España. Estudio de 552 casos (1994.2003) *Rev Clin Esp* 2006;206:319-25.
36. Loria D, Gonzalez A, Latorre C. Epidemiología del Melanoma cutáneo en Argentina. Análisis del registro Argentino de melanoma cutáneo. *Dermatol Argent* 2010 ;15:39-45.
37. Base de datos Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Coquimbo Chile. 1999.