

ANÁLISIS MULTIFACTORIAL DEL MELANOMA MALIGNO.

EXPERIENCIA DEL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO"

RICARDO GONZALES¹, WILMER RAMOS¹, ALFREDO BORGES GARNICA¹, YSMAEL VEGAS¹, NERY UZCATEGUI¹, JORGE MOSQUERA¹, ALDO RAIGOSA²

¹SERVICIO DE TUMORES MIXTOS, ²SERVICIO ANATOMÍA PATOLÓGICA, INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO", VALENCIA, VENEZUELA

RESUMEN

El melanoma maligno es la principal causa de muerte por cáncer de piel en el mundo, representando el 75 % de las mismas. Numerosos factores, tales como el tipo histológico, la influencia genética, invasión, localización, se han asociado al melanoma y a su gran agresividad. La detección temprana de la lesión y la identificación de estos factores ya establecidos, constituye actualmente. Se realizó estudio de 151 pacientes del servicio de tumores mixtos y partes blandas del Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño" con diagnóstico de melanoma maligno. La incidencia promedio anual fue de 6 a 12 casos, con un promedio de edad de 48 años, 53,08 % del sexo femenino. El 93,21 % correspondieron a melanomas cutáneos, de los cuales el 34,43 % eran nodulares. Obtuvimos una supervivencia de 56 % a los 5 años, pero al relacionarla con los niveles de Clark, fue de 20 % con Clark IV y 33 % Clark V. Existe la tendencia de mantenerse elevada la incidencia de nuevos casos, tal y como se observa en los países desarrollados. Haciendo uso de los factores pronósticos, puede identificar a los pacientes de alto riesgo. Identificando en forma consistente los factores de riesgo en cada uno de los pacientes, podemos predecir su pronóstico y supervivencia. Es posible determinar la supervivencia de los pacientes por análisis de variables independientes; sin embargo, lo ideal es usar las variables de más consistencia para dar proyecciones más confiables.

PALABRAS CLAVE: Melanoma, factores pronósticos, cáncer, tratamiento.

Recibido: 30/08/2003 Revisado: 20/03/2004
Aprobado para Publicación: 30/06/2004

SUMMARY

Melanoma malignant is the main cause of death to cancer of skin in the world, being represented 75 % of the same ones. Numerous factors, such as the histological type, the genetic influence, invasion, location, have been associated to melanoma and to its great aggressiveness. The early detection of the injury and the identification of these factors already established constitute at the moment. It was made study of 151 patients of the service of mixed tumors and soft parts of the Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño" with malignant diagnosis of melanoma. The annual incidence average went of 6 to 12 cases, with an average of age of 48 years, 53.08 % of feminine sex. 93.21 % corresponded to cutaneous melanomas of which 34.43 % were nodular. We got a survival of 56 % to the 5 years but when relating it to the Clark levels, he was of 20 % with Clark IV and 33 % Clark V. The tendency exists to stay the incidence of new cases high, so and as use of the factors is observed in the industrial countries .making prognoses, can identify the patients of high risk. Identifying in consistent form the factors of risk in each one of the patients, we can predict its prognosis and survival. It's possible to determine the survival of the patients by analysis of independent variables; nevertheless, the ideal is to use the variables of more consistency to give more reliable projections.

KEY WORDS: Melanoma, factors prognoses, cancer treatment.

Correspondencia: Dr. Wilmer Ramos
Servicio de Tumores Mixtos, Instituto de Oncología
"Dr. Miguel Pérez Carreño", Valencia, Venezuela,
Tel celular: 0(412)-740-0512. E-mail:
luwi52@cantv.net

DEDICATORIA

Un sincera y respetuosa dedicatoria a los doctores Fernando Rodríguez Montalvo y Dr. Felipe Parra

INTRODUCCIÓN

El melanoma maligno constituye un creciente problema en naciones industrializadas. Su incidencia ha aumentado muy considerablemente en los últimos años. El riesgo durante el tiempo de vida de un individuo para desarrollar melanoma maligno ha ido fuertemente aumentando desde 1935 y su incidencia esta creciendo más rápido que cualquier otro cáncer, a excepción del pulmón en la mujer. Se calcula que en 1997 se diagnosticaron 40 300 nuevos casos en los EE.UU, lo que supone un aumento del 18 % con respecto a la incidencia de 1995. Empezó a observarse moderación tanto en las tasas de incidencia, como en las de mortalidad, en ciertas regiones del mundo después de 1980, en especial en los grupos de edad más jóvenes ⁽¹⁻³⁾.

El pico de incidencia se localiza entre los 50 y 60 años, con un rango oscilante entre los 30 y los 80 años, siendo extremadamente raro por debajo de los 20 años de edad. El melanoma representa la neoplasia maligna más frecuente en EE.UU en mujeres entre 25 y 29 años de edad, y la segunda más frecuente en mujeres entre 30 y 34 años, ocupando el cáncer de mama el primer lugar. La incidencia oscila de 4 a 30 casos por 100 000 personas/año, aumentando conforme desciende la latitud, no existiendo diferencia, en cuanto a incidencia se refiere, con respecto al sexo, siendo en las mujeres, la localización más frecuente en extremidades inferiores, y en el hombre se observa el mayor número de casos en cabeza, cuello y tronco (área TANS). En melanomas de cabeza y cuello, los hombres presentan mayor porcentaje de

incidencia en scalp, cuello y pabellón articular, frente a las mujeres. El melanoma afecta predominantemente a sujetos de raza blanca, aunque puede aparecer en otras razas ⁽⁴⁻⁶⁾.

Existen factores de riesgo asociados con el desarrollo de melanoma, como son el antecedente de haber sufrido de melanoma anteriormente, lo que supone un riesgo de 900 veces mayor que la población general. Existe un riesgo más elevado de sufrir melanoma en aquellas personas que son de piel blanca. Se le ha atribuido gran importancia a la exposición solar, especialmente cuando hay antecedentes personales de quemaduras solares con ampollas de tipo grave. Los efectos de la luz solar se han atribuido a la radiación ultravioleta de tipo B. Otro factor de riesgo es la presencia del síndrome del lunar atípico, anteriormente conocido con el nombre nevus displásico, que se caracteriza por la presencia de gran número de lunares atípicos, que representan un tipo clinicopatológico independiente de lesión melanocítica. Además, existe una predisposición genética, un gen supresor del tumor localizado en el cromosoma 9p21 está probablemente implicado en el melanoma esporádico y en el familiar ⁽⁷⁻⁹⁾.

En el futuro inmediato el método más importante para atacar el melanoma será su diagnóstico en etapas tempranas, cuando el pronóstico de respuesta a la quimioterapia es excelente, es importante que el médico conozca todos los factores relacionados con la enfermedad y así lograr un diagnóstico eficaz y lograr así erradicarlo.

MÉTODOS

La población estuvo constituida por un total de 162 pacientes, de los cuales, 126 fueron captados por el Servicio de Tumores Mixtos y Partes Blandas del Instituto Oncológico "Dr. Miguel Pérez Carreño" de Valencia, consultando en forma espontánea, en un bajo porcentaje, y

en su mayor parte, referidos de otros centros de atención pública y de centros privados del país; los otros 36 pacientes fueron tomados de la consulta privada de los autores. Todos tenían el diagnóstico clínico y/o histopatológico de melanoma maligno.

Del total de la población fueron seleccionados 151 pacientes, los cuales se incluyeron en el protocolo sin criterios de exclusión por tratarse de melanomas malignos cutáneos. Los otros 11 pacientes se excluyeron del presente estudio, por ser melanomas mucosos.

Desde enero de 1986 hasta diciembre de 2001, 151 pacientes con melanoma maligno cutáneo en sus distintas formas de presentación clínica y estadios, fueron motivo de seguimiento sobre una base de registros clínicos del Servicio de Tumores Mixtos y Partes Blandas del Instituto Oncológico "Dr. Miguel Pérez Carreño", de Valencia. La información fue obtenida de las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

RESULTADOS

De la muestra total del estudio, correspondiente a los pacientes consultados por melanoma maligno cutáneo (MMC) desde 1986 a 2001, se observan un promedio general entre 6 y 12 nuevos casos por año con picos de incidencia importante en 1988 y 1995-2001. Analizando en forma fraccionada se observa una baja incidencia en 1986 y en el rango de 1987 y 1991 se encuentra una incidencia elevada muy homogénea. En 1992 se vuelve a tener una caída en la captura de pacientes con posterior tendencia a mantenerse dentro del promedio de incidencia hasta diciembre de 1995 como se puede ver en detalla en la Figura 1.

Los melanomas cutáneos totalizaron un 93,21 % de toda la muestra y los subtipos histológicos estuvieron distribuidos con un 34,43 % para los melanomas nodulares (MN), un 27,15 % para los melanomas de extensión

superficial (MES); un 19,2 % para los melanomas léntigo acral (MLA); un 6,62 % para los melanomas lentigo maligno (MLM); y el 12,58 % estuvo representado por lesiones de presentación morfológica y los no clasificados⁽¹⁰⁻¹²⁾ (Figura 2).

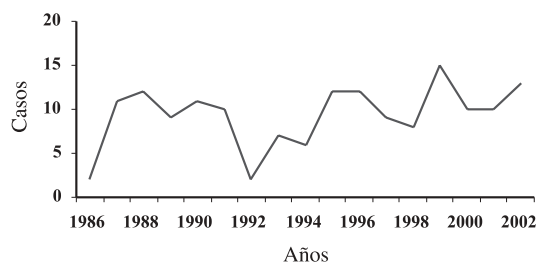


Figura 1. Distribución de los pacientes con melanoma según incidencia. Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño". Valencia 1986-2002.

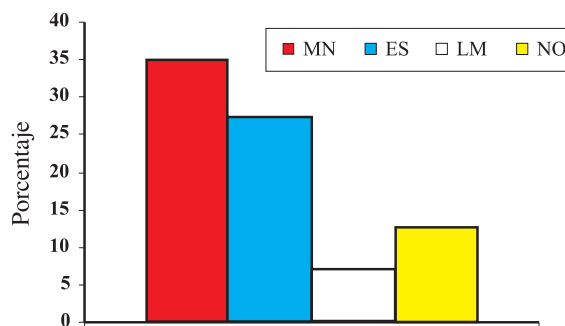


Figura 2. Distribución de los pacientes según tipo histológico. Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño". Valencia 1986-2002.

Para el total de la muestra se determinó la media de edad, la cual fue de 48 años correspondiéndole un 53,08 % de los casos al sexo femenino y un 45,87 % al masculino. El espesor tumoral que prevaleció fue de 1,5 mm – 3 mm de Breslow, correspondiéndole un

38,00 % relacionado con la elevada incidencia de lesiones en NO TANS (61,5 %) comparadas con un 38,5 % para las TANS probablemente también influenciado por la prevaencia de MN y MLA, los cuales alcanzan importantes espesores, lo que se correlaciona con la elevada frecuencia de lesiones con niveles de Clark elevados III y IV con un 42,7 %, un 18,5 % respectivamente (Cuadro 1).

Cuadro 1. Clasificación de los tumores según la clasificación de Clark y los niveles de Breslow

Clasificación de Clark		
Espesor del tumor		(%)
Media (mm)	1,87 mm	
Mediana (mm)	1,50 mm	
< = 0,75 mm	23	20,20 %
0,76 mm-1,49 mm	28	24,80 %
1,50 mm-4 mm	43	38,00 %
> 4 mm	19	16,90 %
no clasificados	38	25,20 %
Niveles de Breslow		
Nivel de invasión	Nº	(%)
I	9	7,2 %
II	26	21,0 %
III	53	42,7 %
IV	23	18,5 %
V	13	10,5 %
no clasificados	27	17,90 %

Al filtrar la población de 151 pacientes con MMC y tomar sólo aquellos pacientes diagnosticados hasta 1996 (90 pacientes) equivalentes al 61 % de la población total y calcular la sobrevida a 5 años; encontramos que el 91 % de esta población vivió 1 año; el 82 % sobrevivió 2 años, el 67 % sobrevivió 3 años; el 62 % tuvo un sobrevida 4 años y el 56 % sobrevivió 5 años (Figura 3).

El análisis univariante también se realizó con la localización anatómica según las áreas TANS y NO TANS, encontrándose que entre el primer y segundo año de sobrevida se apreció

una menor sobrevida para las áreas NO TANS, con una posterior estabilización de la curva y un descenso progresivo en la sobrevida muy similar, tanto para las áreas TANS y NO TANS, existiendo al final de la curva una discreta mejor sobrevida a 5 años para las áreas NO TANS.

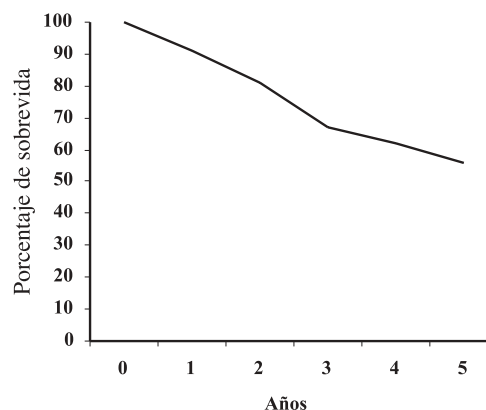


Figura 3. Distribución de los pacientes con melanoma según sobrevida. Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño". Valencia 1986-2002.

La localización anatómica acompañada con una media elevada para el espesor tumoral (1,98 mm) fue asociada con un pronóstico univariante menos favorable, lo cual, explica que el espesor tumoral es un factor pronóstico determinante en la evolución de cada paciente. Sin embargo, ciertos sitios anatómicos están asociados con un pronóstico desfavorable aun teniendo bajos espesores tumorales.

La relación entre el espesor tumoral y a probabilidad de sobrevida fue examinada por análisis univariante. La tasa de 5 años de sobrevida mostró un descenso lineal desde 100 % a un 33 % para espesores tumorales con un rango de 1 mm a 2 mm, con tendencia de estabilizarse la sobrevida con lesiones de 2 mm a 3 mm y finalmente un descenso de la tasa para lesiones mayores de 4 mm ⁽¹³⁻¹⁸⁾.

El comportamiento de análisis de la tasa de supervivencia a 5 años en relación con el nivel de Clark, fue una disminución en la supervivencia de un 100 % a un 86 % de la población para los niveles I y II, respectivamente, con un fenómeno de estabilización de la curva para los niveles III y, una brusca caída de la supervivencia para los niveles IV (20 %) y V (33 %) (Figura 4).

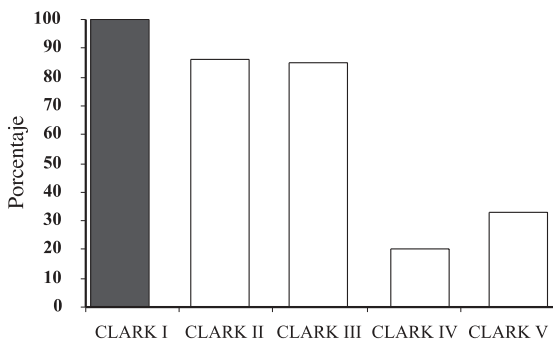


Figura 4. Distribución de los pacientes con melanoma según la clasificación Clark y, supervivencia en el Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño. Valencia 1986-2002

Al evaluar la supervivencia a 5 años por estadios de la enfermedad, se observaron curvas de comportamiento esperadas para los estadios I, III, IV, más no así para el estadio II, ya que en este estadio se vio mermada la tasa de supervivencia en el primer año y, posteriormente se estabilizó entre el primer y segundo año con una ulterior caída de la supervivencia para el tercer año. Se observó una tendencia a la estabilización de la supervivencia a partir del cuarto y quinto años para los estadios I y II, así como también, un descenso menos acentuado para los estadios III y IV.

Cuando analizamos al total de la población consultada (151 pacientes) con MMC, considerando si fueron o no manipulados, encontramos un 50 % de los pacientes fueron manipulados previamente sin criterio oncológico; un 48 % de los pacientes llegaron sin haber sido manipulados ("vírgenes"), y un 2 % de los casos no se

pudo determinar con precisión si fueron o no manipulados.

Al filtrar ambos grupos de pacientes, manipulados y no manipulados, para evaluar la supervivencia a 5 años, se encontró que el 62,1 % de los pacientes no manipulados sobrevivió 5 años con respecto al 50 % de los manipulados, con una media del 56 %. Por lo que se deduce que existió una diferencia de un 12,1 % de supervivencia para aquellos pacientes que no fueron manipulados previamente.

Estadísticamente tenemos que con un error estándar (ES) igual a 19,11 % y una diferencia, entre pacientes manipulados, y no manipulados, de un 12,2 %, el valor de Z es igual a 0,63, por lo que se desprende que diferencias de 12,1 % de supervivencia a los 5 años suceden más del 5 % de las veces por azar, por lo tanto esta diferencia no son estadísticamente perfectas.

DISCUSIÓN

Existe la tendencia de mantenerse elevada la incidencia de nuevos casos, tal y como se observa en los países desarrollados.

Haciendo uso de los factores pronósticos, puede identificar a los pacientes de alto riesgo. Identificando en forma consistente los factores de riesgo en cada uno de los pacientes, podemos predecir su pronóstico y supervivencia.

El uso de determinantes histopatológicos específicos, permite identificar aquellos pacientes, que se beneficiarían con las diversas terapéuticas.

Es posible determinar la supervivencia de los pacientes por análisis de variables independientes; sin embargo, lo ideal es usar las variables de más consistencia para dar proyecciones más confiables.

El subtipo histológico y la localización anatómica de las lesiones, juegan un papel fundamental y complementario, para establecer el pronóstico y la supervivencia.

La manipulación previa no mostró, en este estudio, modificar en forma contundente la sobrevida de los pacientes, sin embargo, una biopsia incisional o excisional inadecuadas y sin criterio oncológico, en melanomas cutáneos malignos, concede un gran riesgo de verdadera recurrencia local y que unido a otros factores de riesgo para modificar el pronóstico y sobrevida del paciente.

Existe una gran tendencia de procedimientos invasivos sobre lesiones dérmicas con criterios diferentes a los oncológicos.

Es preciso realizar estudios analíticos de estadística avanzada, donde se incluyan múltiples variables en forma simultánea, para así establecer los índices de riesgo y sobrevida con menos márgenes de error.

REFERENCIAS

- Ortonn JP, Elbaze P, Lacour JP, Barety M. Epidemiologie des melanomes malins. En: Le melanome malin. XVII Congrès de l'Association des Dermatologistes et Syphiligraphes de Langue Francaise. Bruselas 2-4 Junio, 1983;23-28.
- Editorial. Ultraviolet radiation, T lymphocytes and skin Cancer. *Lancet*. 1982;2(8297):530.
- Dobes WL Jr. Melanoma skin cancer screenings. 1995;75(2 Suppl):705-706.
- Andersson AP, Gottlieb J, Drzewiecki KT, Hou-Jensen K, Sondergaard K. Skin melanoma of the head and neck. Prognostic factors and recurrence-free survival in 512 patients. *Cancer*. 1992;69(5):1153-1156.
- Buttner P, Garbe C, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, et al. Primary cutaneous melanoma. Optimized cutoff points of tumor thickness and importance of Clark's level for prognostic classification. *Cancer*. 1995;75(10):2507-2517.
- Clark, Wallace H. Human Malignant Melanoma. Grune and Straton. Inc 1979.
- Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*. 1969;29(3):705-727.
- Seeger J, Richman SP, Allegra JC. Systemic therapy of malignant melanoma. *Med Clin North Am*. 1986;70(1):89-94.
- White MJ, Polk HC Jr. Therapy of primary cutaneous melanoma. *Med Clin North Am*. 1986;70(1):71-87.
- TNM Committee of the International Union Against Cancer. Manual for Staging of Cancer. Epidermal tumors. 4ª edición. J.B. Lippincott Co.; 1993.
- Friedman RJ, Rigel DS. The clinical features of malignant melanoma. *Dermatol Clin*. 1985;3(2):271-283.
- Magnus K. Prognosis in malignant melanoma of the skin. Significance of stage of disease, anatomical site, sex, age and period of diagnosis. *Cancer*. 1977;40(1):389-397.
- Balch CM, Murad TH, Soong SJ, Ingalls AL, Halpern N, Maddox WA. A multifactorial analysis of melanoma. Prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. *Ann Surg*. 1978;188: 732-742.
- Balch CM, Murad TH, Soong SJ, Ingalls AL, Maddox WA. A multifactorial analysis of melanoma II. Prognostic factors in patients with stage I (localized) melanoma. *Surgery*. 1979;86(2):343-351.
- Smolle J, Hofmann-Wellenhof R, Kofler R, Cerroni L, Haas J, Kerl H. Computer simulations of histologic patterns in melanoma using a cellular automaton provide correlations with prognosis. *J Invest Dermatol*. 1995;105(6):797-801.
- Woods JE, Taylor WF, Pritchard DJ, Sim FH, Ivins JC, Bergstralh EJ. Is the BANS concept for malignant melanoma valid? *Am J Surg*. 1985;150(4):452-455.
- Cascinelli N, Vaglini M, Bufalino R, Morabito A. BANS A cutaneous region with no prognostic significance. *Cancer*. 1986;57(3):441-444.
- Rogers GS, Kopf AW, Rigel DS, Levenstein ML, Friedman RJ, Harris MN, et al. Influence of anatomic location in prognosis of malignant melanoma: Attempt to verify the BANS model. *J Am Acad Dermatol*. 1986;15(2 Pt 1):231-237.