

Incidencia de melanoma cutáneo y sus características clínicas e histopatológicas en pacientes

Incidence of skin melanoma and its clinical and histopathological characteristics in patients

María Noelia Andrade¹ , Virginia Ruth López Gamboa^{2,3}, Valeria Elizabeth Rossello¹, Anahí Bringas^{1,2}, Mariana Beatriz del Valle Papa¹, Gabriela Sambuelli⁴, Andrés Guidi^{2,4}.

1 Universidad Católica de Córdoba, Facultad de Ciencias de la Salud, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Servicio de Dermatología.

2 Universidad Católica de Córdoba, Facultad de Ciencias de la Salud.

3 Sanatorio Colegiales, Servicio de Dermatología, Buenos Aires.

4 Universidad Católica de Córdoba, Facultad de Ciencias de la Salud, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Servicio de Anatomía Patológica.

Correspondencia: Andrade María Noelia email: noe.andrade@outlook.com

Resumen

INTRODUCCION: El melanoma cutáneo es un tumor maligno, cuya prevalencia, incidencia y mortalidad dependen de las características de la población afectada, por ello, conocer la epidemiología de nuestra región podría mejorar procesos de prevención.

OBJETIVO: Conocer la incidencia de melanoma cutáneo, las características clínicas de la población afectada y las características histológicas de las lesiones estudiadas.

PACIENTES Y METODOS: Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de ambos sexos con diagnóstico histopatológico de melanoma cutáneo (MC), asistidos en la Clínica Universitaria Reina Fabiola (CURF) entre enero 2007 y diciembre 2017. Se excluyeron pacientes con registros incompletos y melanoma metastásico. Se analizaron las variables clínicas: sexo, edad, localización, antecedentes familiares de melanoma, y variables histológicas: subtipo, espesor de Breslow (EB), nivel de Clark (NC), ulceración, mitosis/mm², regresión, infiltración linfocítica (TIL), microsatelitosis, invasión angiolímfática o perineural. Análisis estadístico: La incidencia se presentó como número de casos/ 100.000 pacientes/año. Se calcularon distribuciones de frecuencia absoluta y porcentuales para las variables categóricas y las medidas estadísticas media y desviación estándar para las variables cuantitativas.

RESULTADOS: Sobre 918988 pacientes en el periodo 2007-2017, se detectaron 44 casos de MC, resultando una incidencia de 4,8/100.000/año. Predominaron mujeres (59,1%). La edad media (desviación estándar) fue 49,5 + 16,4 años. Los hombres eran mayores en edad que las mujeres al momento del diagnóstico, con edad media de 52,2 + 14,5 vs 47,6 + 17,5 respectivamente. Ningún paciente tuvo antecedentes familiares de melanoma. La localización más frecuente fue extremidad inferior en mujeres (42,3%) y dorso en hombres (39%). Predominó el subtipo extensivo superficial (72,7%). El 54,4% tuvo EB < 1 mm, 77,3% no se ulceraron, 40,9% tuvieron NC III, 40,9% presentó TIL moderado, 6,8% tuvo invasión angiolímfática, 93,2% mostraron más de 1 mitosis/mm², 25,6% no tuvo regresión. Ningún caso mostró microsatelitosis, ni invasión perineural.

CONCLUSIÓN: La incidencia de MC en nuestro estudio fue de 4,8 /100.000 pacientes/año. Predominaron las mujeres en la quinta década de la vida, con MC localizado en tronco, sin antecedentes familiares. Prevalcieron las variables histológicas subtipo extensivo superficial, con EB < 1mm en mujeres, sin microsatelitosis, ulceración, regresión o invasión angiovascular o perineural, con NC III, TIL moderado y más de 1 mitosis/mm².

Palabras claves: Melanoma cutáneo, incidencia, Córdoba, Argentina.

Abstract

INTRODUCTION: Cutaneous melanoma is a malignant tumor, whose prevalence, incidence and mortality depend on the characteristics of the affected population, therefore, knowing the epidemiology of our region could improve prevention processes.

OBJECTIVE: To know the incidence of cutaneous melanoma, the clinical characteristics of the affected population and the histological characteristics of the lesions studied.

PATHIENTS AND METHODS: Observational, retrospective and descriptive study. Patients older than 18 years of both sexes with a histopathological diagnosis of cutaneous melanoma (CM), attended at the Reina Fabiola University Clinic (CURF) between January 2007 and December 2017, were included. Patients with incomplete records and metastatic melanoma were excluded. Clinical variables were analyzed: sex, age, location, family history of melanoma, and histological variables: subtype, Breslow thickness (BE), Clark level (NC), ulceration, mitosis/mm², regression, lymphocytic infiltration (TIL), microsatellitosis, angiolymphatic or perineural invasion. Statistical analysis: Incidence was presented as number of cases/100,000 patients/year. Absolute and percentage frequency distributions were calculated for the categorical variables and the mean and standard deviation statistical measures for the quantitative variables.

RESULTS: Of 918,988 patients in the period 2007-2017, 44 cases of CM were detected, resulting in an incidence of 4.8/100,000/year. Female predominated (59.1%). The mean age (standard deviation) was 49.5 + 16.4 years. Males were older than the females at the time of diagnosis, with a mean age of 52.2 + 14.5 vs 47.6 + 17.5, respectively. No patient had a family history of melanoma. The most frequent location was the lower extremity in females (42.3%) and the back in males (39%). The superficial extensive subtype predominated (72.7%). 54.4% had BE <1 mm, 77.3% did not ulcerate, 40.9% had NC III, 40.9% had moderate TIL, 6.8% had angiolymphatic invasion, 93.2% had more than 1 mitosis/mm², 25.6% had no regression. No case showed microsatellitosis or perineural invasion.

CONCLUSION: The incidence of CM in our study was 4.8/100,000 patients/year. Females in the fifth decade of life predominated, with CM located in the trunk, with no family history. Superficial extensive subtype histological variables prevailed, with BE <1mm in females, without microsatellitosis, ulceration, regression or angiovascular or perineural invasion, with NC III, moderate TIL and more than 1 mitosis/mm².

Keywords: Cutaneous melanoma, incidence, Córdoba, Argentina.

Introducción

El melanoma es un tumor de origen melanocítico localizado principalmente en piel. Epidemiológicamente es el tercer tumor cutáneo maligno en frecuencia y el más agresivo¹⁻³.

Su incidencia está aumentando a nivel mundial, con diagnóstico en estadios más tempranos, permitiendo menor mortalidad¹⁻³. La mayor incidencia de MC se registra en Nueva Zelanda, Australia y en caucásicos estadounidenses y la menor en los afroamericanos, asiáticos y latinoamericanos³. El fototipo cutáneo más alto, la latitud geográfica y la menor incidencia de MC podrían estar relacionados^{4,5}.

Existen escasos registros epidemiológicos sobre melanoma representativos de la población argentina. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) en el año 2018 publicó una incidencia anual por MC en Argentina de 2.9 por 100.000 habitantes⁶. De los datos del Registro Argentino de Melanoma Cutáneo (RAMC), no se pudo obtener la incidencia nacional,

principalmente porque las tasas según regiones son heterogéneas por la variación de fototipos cutáneos^{1,3, 7-11}.

Respecto a la evolución y el pronóstico de MC, es necesario conocer la clasificación clínica y basada en mutaciones genéticas. Las variantes clínicas principales son extensivo superficial, lentigo maligno, acral lentiginoso y nodular; la clasificación genética es más reciente, útil para poder ofrecer una terapia dirigida al blanco³. La estadificación según la American Joint Committee on Cancer (2018)³, utiliza características clínicas y anatomopatológicas. El espesor de Breslow y la ulceración son los principales marcadores pronósticos, pero también aportan información el nivel de Clark, la presencia de mitosis, satelitosis, invasión linfovascular, angiolinfática o perineural, regresión tumoral, respuesta inflamatoria y fase de progresión tumora¹³.

Ante una patología agresiva, con incidencia en aumento, con escasos registros y alta variabilidad

estadística en el país, urge conocer la epidemiología de nuestra región para intentar mejorar el screening y prevención.

Objetivo

Conocer la incidencia de MC en la población estudiada en el periodo 2007-2017.

Secundarios

Describir las características clínicas de la población afectada por MC.

Identificar las características histopatológicas de las biopsias de MC.

Material y métodos

Sujetos: se incorporó a pacientes que consultaron al Servicio de Dermatología de la Clínica Universitaria Reina Fabiola (CURF).

Se aplicaron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión: Pacientes de la CURF, de ambos sexos mayores de 18 años, con diagnóstico histopatológico de MC primario, entre enero del 2007 y diciembre del 2017.

Criterios de exclusión: No se incluyeron pacientes con expedientes incompletos y melanomas metastásicos. La información se recolectó de las historias clínicas.

VARIABLES DE ESTUDIO ANALIZADAS:

- Clínicas: sexo, edad en años al momento del diagnóstico de MC, antecedentes familiares de melanoma, localización anatómica del MC
- Histológicas: subtipo, espesor de Breslow (EB) y nivel de Clark (NC), ulceración, mitosis por mm², regresión, infiltración linfocítica (TIL), fase de crecimiento, satelitosis, invasión angiolinfática o perineural.

Análisis estadístico

Se empleó una ficha de recolección de datos elaborada por el investigador, que comprendió las variables a analizar. Los datos obtenidos a partir de las historias se ingresaron en una base de datos elaborada con Office Excel versión 2010.

La incidencia de MC se presentó como número de casos de MC/ número total de pacientes adultos atendidos en la CURF por primera vez/año. Se calcularon las distribuciones de frecuencia absoluta y porcentuales para las variables

categorías y las medidas estadísticas media y desviación estándar para las variables cuantitativas. Se utilizó en los procesos estadísticos, el programa Infostat versión 2018.

Consideraciones éticas

La investigación se desarrolló conforme a lo establecido en la ley 9694/09 de la provincia de Córdoba. En todos los casos se preserva la confidencialidad de los datos personales de los pacientes incluidos en el estudio (Habeas data, Ley 25326/00), las cuales son concordantes con la declaración de Helsinki (1975). Este estudio es Categoría I de OMS: Estudio sin riesgo, sin necesidad de consentimiento de los pacientes en el estudio.

Resultados

Se detectaron 55 pacientes con diagnóstico histopatológico de MC, pero se incluyeron 44 luego de aplicar los criterios de exclusión.

En el período de análisis (Figura. 1), hubo un solo caso de MC en el año 2007 y un pico en el año 2017 (10 pacientes). En años intermedios se observaron entre 2 y 6 casos por año.

La incidencia anual de MC desde el 2007 al 2017 se informa en la tabla 1. El promedio de incidencias anuales es 5,1/100.000. Teniendo en cuenta un total de 918.988 pacientes evaluados en el periodo de estudio, se observó una incidencia de 4,8 /100.000 pacientes año.

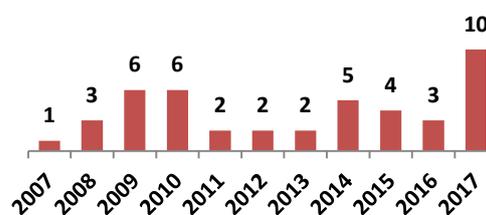


Figura 1. Distribución de melanomas cutáneos según año de diagnóstico. los malignos se encontraron carcinoma papilar, folicular y folicular de células de Hürthle.

Tabla 1. Incidencia de melanoma cutáneo por año

Año	Melanoma cutáneo primario	Población total	Incidencia
2007	1	39.667	2,5
2008	3	45.771	6,6
2009	6	49.050	12,2
2010	6	60.358	9,9
2011	2	67.920	2,9
2012	2	84.118	2,4
2013	2	99.996	2,0
2014	5	102.145	4,9
2015	4	117.845	3,4
2016	3	124.554	2,4
2017	10	127.564	7,8
Total	44	918.988	4,8

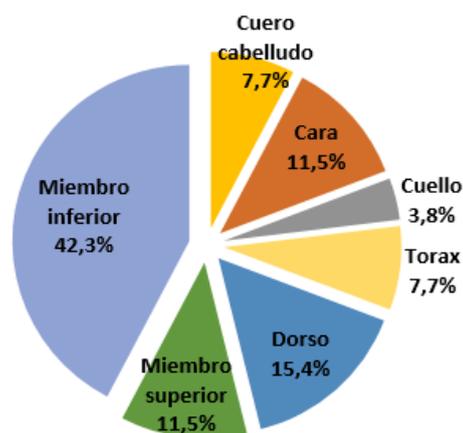


Figura 2.a. Distribución del melanoma cutáneo según localización anatómica en el sexo femenino (n=26).

Análisis de las características clínicas

El sexo femenino fue más frecuente, con 26 (59,1%) casos. La edad media (desviación estándar, DE) fue de 49,5 + 16.4 años. En las mujeres, la edad media en años fue de 47,6 + 17,5 y en hombres de 52,2 + 14,5. Ningún paciente tenía antecedentes familiares de melanoma.

Las localizaciones más frecuentes de MC se muestran en la (tabla 2) y la distribución de las localizaciones según sexo, se muestran en las (figuras 2.a y 2.b).

Tabla 2. Distribución del melanoma cutáneo según localización anatómica

Localización	Cantidad de pacientes	Porcentaje
Dorso (25%)	Inferior	4, 9,1%
	Superior	4, 9,1%
	Medio	1, 2,3%
	Sin especificar	2, 2,3%
Miembros inferiores (22,7%)	Muslo	5, 11,4%
	Pie	4, 9,1%
Miembros superiores (18,2%)	Sin especificar	1, 2,3%
	Brazo	4, 9,1%
	Antebrazo	3, 6,8%
Tórax anterior	Mano	1, 2,3%
		8, 18,2%
Cara (9,1%)	Mejillas	1, 2,3%
	Párpados	1, 2,3%
	Pómulos	2, 4,5%
Cuero cabelludo	2	4,5%
Cuello	1	2,3%
Total	44	100,0%

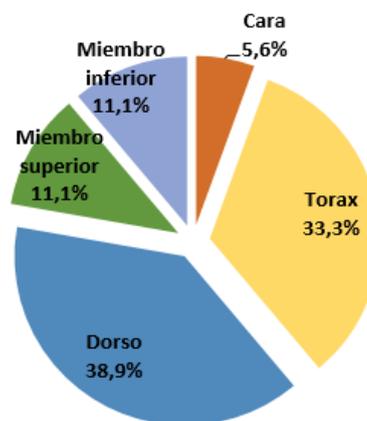


Figura 2.b. Distribución del melanoma cutáneo según localización anatómica en el sexo masculino (n=18).

Análisis de las características histológicas

De los 44 pacientes analizados, 32 (72,7%) tuvieron un subtipo extensivo superficial. Por otro lado 6 (13,6%) melanomas fueron nodulares, en 4 (9 %) casos no se identificó subtipo, y finalmente, 2 (4,5%) fueron lentiginoso acral.

Con respecto a la fase de crecimiento, 22 (50%) casos eran de tipo vertical y radial, mientras que 10 (22,7%) casos únicamente verticales y 9 (20,5%) casos, radial.

Se hallaron 24 (54,4%) casos con un EB < 1 mm, 12 (27,2%) casos tuvieron un EB entre 1,1-2 mm, 6 (13,6%) casos un EB entre 2,1 – 4 mm y 2 (4,5%) casos > 4 mm. Con respecto al sexo y EB, se observó que la mayoría de las mujeres (N=18, 69,2%) tuvieron un espesor < 1 mm. Once (61,1%) pacientes varones tuvieron EB > 1 mm.

En cuanto al NC, los niveles II y III fueron los más frecuentes, con 11 (25%) y 18 (40,9%) pacientes respectivamente, seguido del nivel I (n=8, 18,2%),

nivel IV (n=6, 13,6%). El menos frecuente fue el nivel V (n=1, 2,3%).

Se halló que solo 10 (22,7%) MC se ulceraron. Por otro lado, 41 (93,2%) pacientes mostraron mitosis. En cuanto a la TIL, predominó moderada, con 18 (40,9%) casos, seguida de TIL severa (n=16, 36,4%) y la minoría tuvo una TIL leve (n=10, 22,7%).

Uno de cada 4 MC presentó áreas de regresión (25,6%), mientras que 3 (6,8%) pacientes presentaron invasión angiolinfática. Ninguno presentó microsateletosis.

Discusión

En este estudio de 44 casos de MC primario, entre 2007-2017 la incidencia fue de 4,8 por 100.000 por año, con un promedio de 5,1. Cancer Incidence in Five Continents (CI5) informó sobre la Provincia de Córdoba una incidencia de 5,3 en varones y 4,8 en mujeres, con un promedio de 5,03 por 100.000 habitantes mayores de 15 años el periodo 2004-2007; y sobre el periodo 2008-2012, la incidencia fue 3,7 en varones y 4,4 en mujeres, con un promedio de 4,06 por 100.000 habitantes mayores a 15 años⁶. Para Argentina, las tasas de incidencia fueron inferiores a 3 por 100.000 habitantes en las últimas décadas^{3,9}. Los datos obtenidos para Córdoba son similares a los de este estudio. La diferencia a nivel nacional puede responder a la heterogeneidad de la población estudiada.

Respecto a las variables clínicas, con relación al sexo, este estudio evidenció predominio en mujeres, dato que difiere al reportado a nivel mundial³ y nacional, donde Loria et al⁹ sobre el RAMC informaron que el 48,9 % de los casos de MC fueron mujeres y el 51,1% varones, y Valdez et al¹¹ sobre el Hospital Universitario Austral (HUA) un 43,65% en mujeres y un 56,35% varones. Estas diferencias pueden deberse a que la población femenina consulta más que los varones en el servicio de Dermatología de nuestra Institución.

En la distribución por edad, la edad promedio en el momento del diagnóstico fue la 5ta década en mujeres y 6ta década en varones, edades menores a las obtenidas tanto a nivel mundial y nacional^{3,7}, y similares a las obtenidas por Valdez et al¹¹. Los hombres eran mayores en edad al momento del diagnóstico en comparación con las mujeres, coincidiendo con otros estudios^{3,9,11}, como el de Loria et al⁹ donde la edad media de presentación en mujeres fue 55.8 +18.2 y 59.0 +16.6 en varones⁹.

La localización más frecuente del MC difiere entre países y poblaciones. Encontramos como sitio más habitual el tronco, seguido de los miembros inferiores, coincidente con lo reportado en

Argentina, España y Canadá^{7,9}. En otros países de Latinoamérica, la principal localización fue miembros inferiores o rostro^{3,9}. En cuanto a la localización según el sexo, en este estudio la extremidad inferior es la más habitual en las mujeres, y el tronco en los hombres, dato acorde con los publicados a nivel mundial^{3,7,9}. En Argentina, el principal tipo clínico de MC es el extensivo superficial, seguido por el nodular^{7,9}, coincidente con nuestro trabajo.

De las características histopatológicas, en nuestro estudio el EB fue mayormente <1 mm (54,4%) y una minoría tuvo un EB >4 mm. Estos datos se equiparán con los nacionales^{7,9}, como en el estudio de Loria et al⁷ donde un 56% presentó EB < 1,01 mm, y en el estudio de Valdez et al¹¹ donde también predominó EB <1 mm sin embargo obtuvieron un porcentaje significativamente más alto, con el 74%. Observamos además que las mujeres presentaron con mayor frecuencia EB <1mm que los varones, quienes tuvieron un mayor EB independientemente de su edad. En el estudio de Loria et al⁷, Latorre et al⁸ y Valdez et al¹¹ la mayoría de las mujeres presentaron un EB <1,00 mm. En los varones, no encontraron una asociación significativa entre el EB y la edad⁷. Loria et al⁹ en el 2019 informó que el EB fue mayor en los hombres, quienes también mostraron mayor mortalidad.

Evidenciamos en este estudio que la ulceración estuvo presente en el menor porcentaje de los casos (22,7 %), dato similar a estudios nacionales^{7,11}.

En relación con algunas variables histológicas incluidas en nuestro estudio, no se encontraron datos para comparar con nuestros hallazgos. Estas incluyen presencia de mitosis, microsateletosis, TIL, regresión e invasión angiolinfática y perineural. En cuanto a la mitosis, hallamos que 93,2% de los casos tuvieron más de 1 mitosis/mm². No hubo sateletosis, ni invasión perineural y el 25,6% presentó regresión en la muestra que estudiamos. Nuestros casos tenían un TIL moderado y con un predominio de crecimiento combinado radial y vertical, e invasión angiolinfática en el 6,8% de los casos.

Con respecto al NC, obtuvimos una mayoría con NC III y una minoría con NC V. Los resultados del estudio de Loria et al⁹ coinciden con nuestro trabajo.

En este estudio, las limitaciones fueron el tamaño de muestra, la falta de datos sobre el fototipo cutáneo y la variabilidad en los informes patológicos en la última década de la Institución, repercutiendo en los criterios de inclusión y selección.

Conclusión

Hallamos una incidencia de 4,8/100.000 pacientes, mayor a la publicada en otros estudios argentinos. La mayoría de los pacientes con MC en el periodo 2007 – 2017, fueron mujeres en la quinta década de la vida, localizado en tronco, sin antecedentes familiares. El subtipo histológico más común fue extensivo superficial, con EB menor a 1 en mujeres, NC III, TIL moderado y más de 1 mitosis/mm², sin satelitosis, ulceración, regresión o invasión angiovascular.

Conocer la incidencia y las características clínicas e histopatológicas de los pacientes de nuestra región, repercutiría en estrategias preventivas más eficaces orientadas a los grupos de mayor riesgo, aspirando a reducir la mortalidad. Además, evidenciar la variabilidad de los registros, realza la importancia sobre el reporte de casos de melanoma para efectivizar la base estadística nacional.

Bibliografía

1. Consenso Nacional Inter-sociedades Sobre Melanoma Cutáneo - Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. Junio de 2011- En: <https://www.ama-med.org.ar/images/uploads/files/consenso%20melanoma%20cut%C3%A1neo%202011.pdf>.
2. Tuong W, Cheng LS, Armstrong AW. Melanoma: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Dermatol Clin* 30 (2012) 113-124.
3. Balch CM, Atkins MB, Garbe C, Gershenwald JE, et al. Cutaneous Melanoma. Published by Springer International Publishing, December 2019. DOI: 10.1007/978-3-030-05070-2.
4. Schmerling RA, Loria D, Cinat G, Ramos WE, et al. Cutaneous melanoma in Latin America: the need for more data. *Rev Panam Salud Publica*. 2011; 30:431-8.
5. Leitner RMC. Epidemiología Del Melanoma Cutáneo. *Rev Argent Dermatol* 2006; 87: 86-97.
6. Globocan 2018, Estimated Cancer Incidence, Mortality and prevalence Worldwide in 2018. International Agency for Research on Cancer. En: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
7. Loria D, González A, Latorre C. Epidemiología del melanoma cutáneo en Argentina: análisis del Registro Argentino de melanoma cutáneo. *Dermatol Argent* 2010;16(1):39-45.
8. Latorre C, Stengel F, Loria D. Melanoma cutáneo: mortalidad y características de los tumores incidentes en los dos extremos de la vida en la Argentina. *Dermatol Argent* 2012;18: 30-35.
9. Loria D, Abriata MG, Santoro F, Latorre C. Cutaneous melanoma in Argentina: an analysis of its characteristics and regional differences. *Ecancermedicallscience*. 2020;14:1017.
10. Macías G, Limardo L, Abriata MG. Atlas de mortalidad por cáncer: Argentina, 2011-2015. 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2017. En: <http://www.msal.gov.ar/inc/recursos-de-comunicacion/atlas-de-mortalidad-por-cancer-argentina-2011-2015/>.
11. Valdez R, Bonavía P, Busso C, Stringa O. Comparación epidemiológica de los casos de melanoma maligno Del Hospital Universitario Austral (HUA) vs El Registro Argentino de Melanoma Cutáneo (RAMC). *Dermatol Argent* 2010; 16(1): 34-38.

