

Comparación epidemiológica de los casos de melanoma maligno del Hospital Universitario Austral (HUA) vs. el Registro Argentino de Melanoma Cutáneo (RAMC)

Epidemiological comparison of cases of malignant melanoma of the Hospital Universitario Austral (HUA) vs. Argentine Registry Cutaneous Melanoma (RAMC)

Raúl Valdez¹, Paula Bonavía², Corina Busso³, Osvaldo Stringa⁴

Premio "Aarón Kaminsky" 2009

Resumen

Se realizó una comparación epidemiológica entre los pacientes con diagnóstico de melanoma maligno (MM) del Hospital Universitario Austral (HUA) y los casos del Registro Argentino de Melanoma Cutáneo (RAMC). Los objetivos fueron conocer el perfil epidemiológico de los pacientes del HUA, comparar esas características en ambas poblaciones, identificar los grupos de riesgo dentro del HUA y definir si existen diferencias al momento del diagnóstico.

Materiales y métodos. En el HUA se registraron 197 casos de MM durante el período comprendido entre el 30 de mayo de 2000 al 30 de abril de 2008 y en el RAMC 3.238, durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2002 al 30 de mayo de 2008, asumiendo a este último registro como el estándar nacional. Los datos epidemiológicos elegidos fueron: 1) distribución por sexo, 2) distribución por edad, 3) índice de Breslow, y 4) ulceración del tumor. Como medidas descriptivas se usaron: medias, desvíos estándar y proporciones. Para el análisis de variables numéricas se utilizó un t test para dos grupos independientes. Para el análisis de variables categóricas u ordinales se aplicó el test de χ^2 . El valor de significancia estadística alfa se estableció en 0,05.

Resultados. Vimos que la distribución por sexo y por edad global es similar en ambos grupos. Si embargo la distribución estratificadas por edades mostró mayor porcentaje de pacientes jóvenes tanto de mujeres como de varones en el HUA respecto del RAMC. El momento del diagnóstico resultó ser más temprano en el HUA que en el RAMC; y en cuanto a la ulceración del tumor no hubo diferencias.

Conclusión. Creemos de vital importancia realizar esta comparación con el Registro Argentino de Melanoma Cutáneo ya que nos permitió conocer nuestra población e identificar los factores de riesgo de la misma (Dermatol Argent 2010;16(1):34-38).

Palabras clave: melanoma maligno, RAMC.

Abstract

We performed an epidemiological comparison between patients with malignant melanoma from the Hospital Universitario Austral (HUA) and patients with malignant melanoma from the records of the Argentine Cutaneous Melanoma Database (RAMC). The purpose of the study was to recognize the epidemiological profile of our patients and compare it with that of the patients enrolled within the RAMC; to identify the risk groups within the HUA; and to define if there are any differences in relation to the diagnosis taking as main indicators both the Breslow thickness index and tumor ulceration by the time of diagnosis.

Materials and methods: We registered 197 cases of malignant melanoma at AUH, while 3238 cases were recorded by RAMC, assuming the latter to be the domestic standard. We selected the following epidemiological data: 1) sex distribution, 2) age distribution, 3) Breslow thickness index, and 4) tumor ulceration. As descriptive statistical measures we performed: mean, standard deviation and proportions. To analyze numeric variables we used t test for two independent groups; and to analyze categorical or ordinal variables we conducted chi-square test. The p-value was established at 0.05.

Results: The results showed that overall sex and age distribution are similar in both groups. However, age-stratified distribution showed a higher percentage of both male and female younger patients at AUH in relation to RAMC. The time of diagnosis proved to be earlier at AUH than RAMC; and as for tumor ulceration, we did not find any differences.

Conclusion: We considered this comparison with the Argentine Cutaneous Melanoma Database highly important, since this enabled us to know our population, thus identifying their risk factors (Dermatol Argent 2010;16(1):34-38).

Key words: malignant melanoma.

Fecha de recepción: 18/11/2009 | **Fecha de aprobación:** 3/12/2009

1. Doctor en Medicina. Jefe del Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Austral (HUA).
2. Médica residente de Dermatología (HUA).
3. Médica de Planta del Servicio de Dermatología (HUA). Magíster en Investigaciones Clínicas y Farmacológicas.
4. Médico de Planta y subjefe del Servicio de Dermatología (HUA).

Correspondencia

Dr. Raúl Valdez: Av. Juan D. Perón 1500, (B1629ODT) Pilar, Provincia de Buenos Aires, Rep. Argentina | 02322-482487 | rvaldez@cas.austral.edu.ar

Introducción

El melanoma maligno (MM) es un tumor originado en los melanocitos usualmente localizados en epidermis, dermis o epitelio mucoso. Puede desarrollarse a partir de una lesión precursora, como el nevo displásico o el nevo melanocítico congénito gigante, o también a partir de piel sana. La edad al diagnóstico se ubica con mayor frecuencia entre los 45 y los 55 años. El melanoma es uno de los cánceres con incidencia de más rápido crecimiento en la actualidad y causante de la mayoría de las muertes por cáncer cutáneo. Su pronóstico depende en gran medida del estadio al momento del diagnóstico.¹ Es conocida la asociación causal entre exposición solar y desarrollo de cáncer cutáneo melanoma y no melanoma.²⁻⁹

Toda medida tendiente a disminuir dicho factor de riesgo redundará en una disminución de la incidencia de estos tumores. Debido a que su pronóstico está estrechamente relacionado con el estadio en el que es diagnosticado, existen dos mecanismos fundamentales para disminuir su incidencia y mejorar la supervivencia: la prevención y el diagnóstico precoz. Este último es el método más importante que influye en el pronóstico del melanoma.¹⁰ El riesgo de compromiso ganglionar regional, que ensombrece el pronóstico, claramente aumenta con el aumento del espesor del tumor y lo mismo ocurre con respecto a las metástasis a distancia. Para poder lograr una detección en estadios tempranos, varios factores deben considerarse: I) la educación a la población para que se autoexamine, II) la formación de los profesionales de la salud para que estén adecuadamente entrenados y alertas para la detección de lesiones cutáneas sospechosas; III) el estímulo a la realización de exámenes cutáneos completos, periódicos y cuidadosos, tales como los que se proponen en las campañas de educación y detección, y IV) el uso adecuado de pruebas diagnósticas: de ellas, el estudio histopatológico de piel es el más exacto.¹¹

Los criterios primarios para la clasificación T en la estadificación del melanoma localizado en estadios I y II son el espesor medido en milímetros (índice de Breslow) y la presencia o la ausencia de ulceración determinada histopatológicamente.¹²⁻¹⁴

El Hospital Universitario Austral (HUA) es un hospital nuevo que abrió sus puertas en mayo de 2000. Se encuentra ubicado en una zona semi-rural y por lo tanto con una población con posibilidades de alta exposición al sol. En estos ocho años (mayo 2000 a abril 2008) hemos registrado 197 pacientes con melanoma maligno (MM).

El Registro Argentino de Melanoma Cutáneo (RAMC) es un sistema de registro de melanomas patrocinado por la Sociedad Argentina de Dermatología y por la Fundación del Cáncer de Piel de la Argentina. También es una entidad nueva ya que inició sus actividades en octubre de 2003 y lleva el registro de los pacientes con melanoma de todo el país desde el 1 de enero de 2002 en adelante.¹⁵

Debido a la similitud en el inicio de ambos registros, a las características particulares de la población del HUA (población jo-

ven con alta exposición al sol), y que el perfil epidemiológico del RAMC es de alguna manera el estándar nacional para esta enfermedad, nos pareció valioso y de utilidad hacer una comparación epidemiológica entre los casos de MM registrados en el HUA y los propios del RAMC.

Objetivos. Conocer el perfil epidemiológico de los pacientes con MM registrados en el HUA, comparar las características epidemiológicas entre los pacientes con MM del HUA y los datos ofrecidos por el RAMC, identificar los grupos de riesgo en nuestra zona y por último definir si existen diferencias entre los pacientes del HUA y el RAMC en cuanto al diagnóstico precoz, tomando como indicador el índice de Breslow y la ulceración del tumor al momento del diagnóstico.

Materiales y métodos

En este trabajo realizamos una comparación epidemiológica entre los pacientes registrados en el HUA desde el 30 de mayo de 2000 y el 30 de abril de 2008 vs. los ofrecidos por el RAMC registrados entre el 1 de enero de 2002 y el 30 de mayo de 2008, en el cual se contabilizaron 3.238 casos. Los datos epidemiológicos que hemos elegido para el estudio, todos ellos considerados al momento del diagnóstico y utilizando los mismos criterios de clasificación que utiliza el RAMC,¹⁵ el Consenso Argentino de Melanoma Cutáneo de la Sociedad Argentina de Dermatología¹⁷ y el American Joint Committee on Cancer, son los siguientes:¹ distribución de pacientes por sexo y por edad, índice de Breslow y ulceración.

Hemos elegido estos dos últimos dado que son las dos características predictoras independientes más poderosas para la estadificación del tumor:

Espesor del tumor o índice de Breslow: es el espesor del melanoma medido en forma vertical por un micrómetro ocular, desde la parte superior de la capa granulosa (o de la base de la úlcera si la lesión está ulcerada) hasta el melanocito neoplásico más profundo en la dermis o tejido subcutáneo.

Ulceración: es la ausencia de epidermis intacta, suprayacente a la mayor parte del melanoma primario, basado en un examen microscópico de las secciones histológicas.

Criterios de inclusión. Todo paciente que haya presentado diagnóstico de melanoma correspondiente al código 172 del ICD9 durante el período comprendido entre el 30 de mayo de 2000 y 30 de abril de 2008.

Criterios de exclusión. Todo paciente que haya presentado diagnóstico de melanoma cutáneo y haya concurrido al Servicio de Dermatología como segunda opinión, sin realizarse en él tratamiento y posterior seguimiento.

Se realizó un estudio retrospectivo utilizando las bases de datos del HUA y del RAMC. Como medidas descriptivas se usaron: medias, desvíos estándar y proporciones. Para el análisis de variables numéricas se utilizó un t test para dos grupos independientes. Para el análisis de variables categóricas u ordinales se aplicó un test de χ^2 . El valor de significancia estadística alfa se estableció en 0,05.

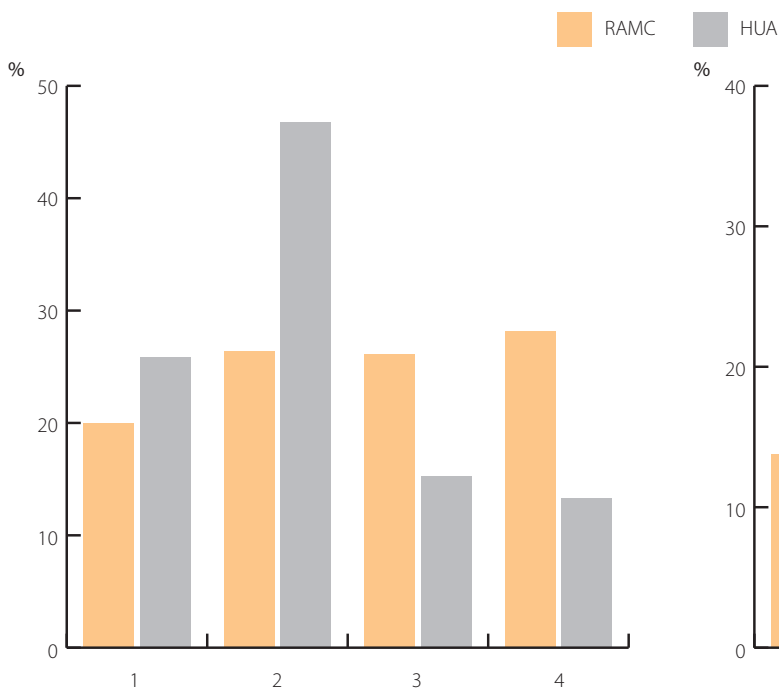


Gráfico 1. Edad al momento del diagnóstico de las mujeres, para ambos registros (Grupo 1: <40 años; Grupo 2: 40-54 años; Grupo 3: 55-69 años; Grupo 4: > 69 años).

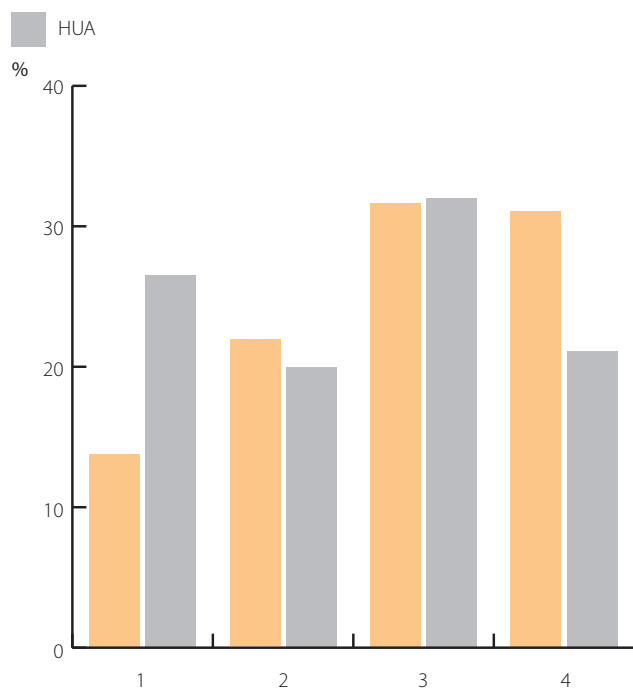


Gráfico 2. Edad al momento del diagnóstico de los hombres, para ambos registros (Grupo 1: <40 años; Grupo 2: 40-54 años; Grupo 3: 55-69 años; Grupo 4: > 69 años).

Resultados

- Distribución de pacientes por sexo.** Observamos que no hay diferencias en la distribución por sexo entre los pacientes del RAMC y los del HUA (42,3% en mujeres del RAMC vs. 43,65% en mujeres del HUA y 57,7% en varones del RAMC vs. 56,35% en varones del HUA; $p = 0,129$).
- Edad al momento del diagnóstico.** No observamos diferencias estadísticamente significativas en la media de edad al momento del diagnóstico (56,62 años en RAMC vs. 54,43 años en HUA; intervalo de confianza del 95%: -0,2714 a 4,651; $t = 1,745$ con 3.228 grados de libertad; $p = 0,081$).
- Edad al momento del diagnóstico discriminado por sexo.** Tomando como grupos etarios: 1: < 40; 2: 40-54; 3: 55-69, 4: > 69, vimos que en las mujeres existen diferencias en la edad al momento de diagnóstico, más notorias en el grupo de 40 a 54 años (46,51% en el HUA vs. 26,29% en el RAMC). Esa diferencia es aún más marcada en la totalidad de los menores de 55 años. En el RAMC, el 46,11% es menor de 55 años, mientras que en el HUA este grupo corresponde al 72,09% ($p = 0,000$) (**Gráfico 1**). En los varones también hallamos esta diferencia; la más notoria se observa en el grupo menor de 40 años (26,61% en el HUA vs. 13,87% en el RAMC; $p = 0,001$) (**Gráfico 2**).
- Índice de Breslow.** Si clasificamos al Breslow en 1: *in situ* y ≤ 1 ; 2: 1,01-2; 3: 2,01-4; 4: > 4, vimos que existen diferencias al

momento del diagnóstico entre los pacientes del RAMC y los del HUA. Los melanomas *in situ* y de hasta 1 mm representan el 74,11% en el HUA y el 56,23% en el RAMC ($p = 0,000$). Esta diferencia también se hace evidente en los distintos sexos, ya que en las mujeres, los melanomas *in situ* y de hasta 1 mm representan el 76,74% en el HUA y el 49,9% en el RAMC. Además, los melanomas gruesos (de más de 2 mm) corresponden al 5,82% en el HUA y al 26,36% en el RAMC ($p = 0,000$) (**Tabla 1**). En los varones existe también una diferencia marcada; los melanomas *in situ* y de hasta 1 mm son el 66,67% en el HUA y el 42,62 % en el RAMC. Además, los melanomas gruesos (de más de 2 mm) corresponden al 11,71% en el HUA y el 34,19% en el RAMC ($p = 0,000$) (**Tabla 2**).

- Presencia de ulceración.** Con 2.338 pacientes evaluados en el RAM (restantes sin datos) y 137 pacientes evaluados en el HUA (restantes sin datos) no encontramos diferencias significativas en la presencia de ulceración entre los melanomas del HUA y los del RAMC, con 77, 86% para los primeros vs. 74,26% para los segundos ($p = 0,343$).
- Correlación entre el índice de Breslow, sexo y edad.** En las mujeres, el HUA es predominante el grupo de menores de 54 años (72%), con diferencia significativa respecto del RAMC (46%) ($p = 0,000$). Existe un 25% de menores de 40 años en el HUA. Y al mismo tiempo el 77% de las pacientes del HUA llegan al diagnóstico con melanomas *in situ* o con Breslow menor de 1 mm (mejor

TABLA 1. ÍNDICE DE BRESLOW EN MUJERES AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO. DENTRO DEL GRUPO DE BRESLOW MENOR A 1 SE INCLUYE A LOS *IN SITU*.

	Breslow (mm)				Total
	1	2	3	4	
RAMC					
(N)	511	243	156	114	1.024
(%)	49,90	23,73	15,23	11,13	100,00
HUA					
(N)	66	15	3	2	86
(%)	76,74	17,44	3,49	2,33	100,00
Total					
(N)	577	258	159	116	1.110
(%)	51,98	23,24	14,32	10,45	100,00

Pearson $\chi^2(3) = 25,8764$; **p = 0,000**
 Likelihood-ratio $\chi^2(3) = 30,3185$; p = 0,000
 V de Cramer = 0,1527
 Gamma = -0,5301; ASE = 0,087
 Tau-b de Kendall = -0,1418; ASE = 0,022
 Nota: Los datos faltantes fueron excluidos de las comparaciones.

pronóstico) mientras que en el RAMC es del 50%. Esta diferencia es significativa ($p = 0,000$). En los varones se observa un fenómeno similar pero no tan marcado. El grupo de menores de 54 años representa el 47% en el HUA y el 36% en el RAMC. En el grupo de menores de 40 años, el HUA tiene un 27% con diferencia significativa respecto del RAMC, que tiene un 14% ($p = 0,001$). Igualmente los varones del HUA llegan en un 67% con melanomas *in situ* o con Breslow menor a 1 mm (mejor pronóstico) mientras que en el RAMC es del 43%. Esta diferencia es significativa ($p = 0,000$).

Discusión

En términos globales, no encontramos diferencias significativas ni en la distribución por sexo ni en la media de edad en ambos grupos. Podríamos inferir con estos datos que los grupos de riesgo del HUA son similares a los del RAMC, asumiendo al RAMC como estándar nacional. Pero si estratificamos por edades vemos claramente que hay mayor porcentaje de mujeres jóvenes al momento del diagnóstico, ya que las menores de 54 años representan el 72% mientras que en el RAMC son el 46%. Lo mismo ocurre con los varones en el grupo de menores de 40 años, siendo en el HUA el 27% y en el RAMC el 14%, diferencias significativas. En un estudio realizado en nuestro país, con 26 pacientes con diagnóstico de melanoma, el promedio de edad fue 70 años.¹⁸ En el Reino Unido, la incidencia de MM en menores de 39 años es del 20%.¹⁹

Si bien la media de edad global de ambos grupos (HUA vs. RAMC) es similar, esto puede deberse a los datos extremos de edad de los registros (*outliers*). Pero al estratificarlos observamos que el HUA tiene un mayor porcentaje de pacientes jóvenes con melanoma.

Si tomamos en cuenta el índice de Breslow, también observamos diferencias significativas: son más "finos" (*in situ* o

TABLA 2. ÍNDICE DE BRESLOW EN HOMBRES AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO. DENTRO DEL GRUPO DE BRESLOW MENOR A 1 SE INCLUYE A LOS *IN SITU*.

	Breslow (mm)				Total
	1	2	3	4	
RAMC					
(N)	465	253	212	161	1.091
(%)	42,62	23,19	19,43	14,76	100,00
HUA					
(N)	74	24	8	5	111
(%)	66,67	21,62	7,21	4,50	100,00
Total					
(N)	539	277	220	66	1.202
(%)	44,84	23,04	18,30	13,81	100,00

Pearson $\chi^2(3) = 28,9922$; **p = 0,000**
 Likelihood-ratio $\chi^2(3) = 32,1828$; p = 0,000
 V de Cramer = 0,1553
 Gamma = -0,4482; ASE = 0,073
 Tau-b de Kendall = -0,1422; ASE = 0,023
 Nota: Los datos faltantes fueron excluidos de las comparaciones.

menores de 1 mm) los melanomas en el HUA (74%) que en el RAMC (56%).⁶ En las mujeres esa diferencia es del 77% en el HUA vs. el 50% en el RAMC y en los varones es del 67% en el HUA vs. el 43% en el RAMC. Las diferencias son significativas.

Como el HUA es un hospital privado, esta característica fue señalada por el RAMC cuando estratificó los melanomas informados por el sector privado (melanomas más finos) y los informados por el sector público (más gruesos).¹⁹ Esta diferencia significativa de pacientes con MM con índice de Breslow fino del HUA vs. el RAMC podría explicarse por una mayor cultura de la medicina preventiva o directamente por disponer de mayor acceso a los recursos de salud en el sector privado. Este análisis puede ser válido tanto para el HUA como para el RAMC. Respecto de la ulceración, no hemos encontrado diferencias.⁹

Ahora bien, con este análisis podemos decir que hay mayor proporción de pacientes jóvenes con melanoma en la población del HUA que en el estándar nacional y que llegan antes a la consulta por mostrar índices de Breslow más finos. Estos datos epidemiológicos de mayor proporción de MM en nuestra población joven de alguna manera coinciden con el fenómeno social de crecimiento demográfico del partido de Pilar.¹⁶ Se podría sospechar además que la alta exposición solar tendría alguna incidencia en la mayor cantidad de MM en esos grupos etarios, pero ello no se puede afirmar con este estudio. Si bien todo paciente con diagnóstico de MM obliga a un seguimiento muy estrecho, la edad en la cual aparecen los melanomas en nuestros pacientes jóvenes nos coloca frente a una población de riesgo frente a la probabilidad de aparición de un segundo melanoma primario a lo largo de su vida. Además, la edad de aparición de los MM impacta en la vida de los pacientes y en el control de los familiares directos, ya que el riesgo en estos últimos aumenta de 2 a 10 veces.^{19,21}

Conclusiones

Encontramos que la distribución por sexo y la media de edad global es similar en el HUA y en el RAMC.

La distribución estratificada por edades evidenció mayor porcentaje de pacientes jóvenes tanto de mujeres como de varones en el HUA respecto del RAMC y el momento del diagnóstico medido por el índice de Breslow es más temprano en el HUA que en el RAMC.

Agradecimiento

Al Registro Argentino de Melanoma Cutáneo (RAMC), especialmente a la Dra. Dora Loria y a la Dra. Clara Latorre por el aporte generoso de los datos epidemiológicos del RAMC, así como por las respuestas a nuestras consultas.

Referencias

- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3635-3648.
- Elwood JM, Gallagher RP, Hill GB. Pigmentation and skin reaction to sun as risk factors for cutaneous melanoma: Western Canada Melanoma Study. *BMJ* 1984;288:99-102.
- Elwood JM, Gallagher RP, Hill GB. Cutaneous melanoma in relation to intermittent and constant sun exposure. *The Western Canada Melanoma Study. Int J Cancer* 1985;35:427-433.
- Stern RS, Weinstein MC, Baker SG. Risk reduction for nonmelanoma skin cancer with childhood sunscreen use. *Arch Dermatol* 1986;122:537-545.
- Weinstock MA, Colditz GA, Willett WC. Nonfamilial cutaneous melanoma incidence in women associated with sun exposure before 20 years of age. *Pediatrics* 1989;84:199-204.
- Corona R, Dogiotti E, D'Errico M. Risk factors for basal cell carcinoma in Mediterranean population. *Arch Dermatol* 2001;137:1162-1168.
- Van Dam RB, Huang Z, Rimm EB. Risk factors for basal cell carcinoma of the skin in men: results from the health professionals follow-up study. *Am J Epidemiol* 1999;150:459-468.
- Kricker A, Armstrong BK, English DR. Pigmentary and cutaneous risk factors for non-melanocytic skin cancer. A case control study. *Int J Cancer* 1991;48:650-662.
- Fitzpatrick TB, Pathak MA. Preventive Treatment of sunburn, dermatoheliosis, and skin cancer with sun-protective agents. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al. *Dermatology in General Medicine*, 4ta. edición, Estados Unidos: McGraw Hill; 1993. p. 1694.
- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE. Prognostic factors analysis of 17.600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-3634.
- Sahin S, Rao B, Kopf AW, Lee E, et al. Predicting ten-year survival of patients with primary cutaneous melanoma. Corroboration of a prognostic model. *Cancer* 1997;80:1426-1431.
- Karakousis CP, Emrich LJ, Rao U. Tumor thickness and prognosis in clinical stage I malignant melanoma. *Cancer* 1989;64:1432-1436.
- Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer* 1980;45:3012-3017.
- Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: The prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999;17:976-983.
- Registro Argentino de Melanoma Cutáneo (RAMC). Sociedad Argentina de Dermatología y Fundación del Cáncer de Piel. www.sad.org.ar
- Fuente: INDEC, Censo Nacional 2001. República Argentina
- Consenso sobre Melanoma Cutáneo. SAD. Pautas para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento. 1998, actualización de 2003. www.sad.org.ar
- Fontana MI, Barbarulo A, Gavazza S, Spelta MG y cols. Melanoma: incidencia y factores de riesgo en nuestra institución. *Dermatol Argent* 2007; 13:336-344.
- Concise Guidance to Good Practice N° 6. The prevention, diagnosis, referral and management of melanoma of the skin. Royal College of Physicians. *Br A of Dermatology*, Jul 2007.
- Loria D, Latorre C, González A. Malignant Melanoma Occurrence in Argentina. Early results from the Argentine Cutaneous Melanoma Registry (RAMC) Poster. Congreso Mundial de Dermatología, octubre 2007. Buenos Aires, Argentina.
- Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: diagnosis and surveillance of melanoma. *Melanoma Research* 2007;17:393.



Corticoides tópicos ineficaces en dermatitis atópica.

Las acciones de los corticoesteroides tópicos (CE) son mediadas por un receptor intracelular denominado receptor de glucocorticoides (GR). Existen dos variedades: GR alfa y beta. GR beta aumenta en diversas inflamaciones, se activa por citoquinas proinflamatorias, superantígenos bacterianos o toxinas microbianas. En pacientes con dermatitis atópica severa que no responden a CE se encontraron elevados los GR beta en linfocitos de sangre periférica.

Häag PM, et al.
Br J Dermatol 2010;162:318-324.

AW