

# Estudio epidemiológico de melanoma maligno en la IV Región de Chile

Oswaldo Iribarren B, Magaly Sepúlveda T, Jorge Hidalgo G, Juan Madariaga G.

## RESUMEN

*El objetivo del trabajo es analizar el perfil epidemiológico de presentación y desenlace del melanoma maligno en la IV Región, según nivel de Clark y estadio de la enfermedad. Se presentan 40 pacientes con melanoma primario diagnosticados en la IV Región entre 1997 y 2003. La incidencia fue de 0,99 por 100.000 habitantes/año. La media de edad fue 64,2 años. Las localizaciones más frecuentes fueron: Miembro Inferior (37,5%) y Cabeza y Cuello (27,5%). Se presentaron 6 pacientes con profundidad Clark I (15%), 7 con Clark II (17,5%), 6 con Clark III (15%), 10 con Clark IV (25%) y 11 con Clark V (27,5%). Se identificaron 13 pacientes en estadio IA (32,5%); 5 en estadio IB (12,5%); 8 en estadio IIA (20%); 3 en estadio IIB (7,5%); 8 en estadio III (20%) y 3 pacientes en estadio IV (7,5%). La supervivencia actuarial a 5 años muestra 100% de supervivencia para Clark I y II, 66% para Clark III, 68% para Clark IV y 54% para Clark V. La supervivencia actuarial fue 100% para estadio I, 70% en estadio II, 40% en estadio III y 30% en estadio IV. La supervivencia de los pacientes sin ulceración del tumor fue del 89%, y con ulceración, 46% ( $p < 0,05$ ). La supervivencia sin linfonodos regionales metastásicos fue del 90%, y con linfonodos, 36% ( $p < 0,05$ ). Este estudio es el primer estudio epidemiológico de melanoma que se realiza en el área geográfica del norte chico de Chile. (Palabras claves/Key words: Melanoma maligno/Malignant Melanoma; epidemiología/epidemiology; supervivencia/survey).*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer escamoso y el cáncer de células basales son los tumores más frecuentes de la piel, siendo el segundo habitualmente curable mediante tratamiento quirúrgico. El melanoma, aunque menos frecuente, es más letal, ya que entre el 15% y 20% de los pacientes que desarrollan este tumor mueren por la enfermedad. La incidencia de melanoma está aumentando en forma permanente; en el año 2000 en EE.UU., una de cada 90 personas de raza blanca desarrolló melanoma<sup>1</sup>. En el servicio de cirugía del hospital San Pablo de Coquimbo, desde 1998, se diagnostican entre 5 y 8 casos de melanoma cada año<sup>2</sup>.

Existe una predisposición hereditaria para desarrollar melanoma, y esa predisposición está ligada a la mutación del gen p16<sup>3</sup>.

Los nevi displásicos son precursores sospechosos en el 40% de los casos esporádicos de melanoma<sup>4</sup>, y el 10% de todos los melanomas se asocia con historia familiar de síndrome de nevus displásico. El antecedente de nevus displásico y más de dos casos de melanoma en la familia de un individuo determinan un riesgo de 100% de desarrollar melanoma a los 70 años de edad. El antecedente personal de nevus displásico y melanoma previo aumenta el riesgo de desarrollar un segundo melanoma en ocho veces. Los nevi melanocíticos congénitos también son precursores del mismo<sup>5</sup>.

La exposición a la luz ultravioleta B (UVB) juega un rol claro en el desarrollo de melanoma<sup>6</sup>, a través de un mecanismo de daño fotoquímico del ADN, alteración del sistema inmune y supresión de la inmunidad residente en las células de Langerhans. La radiación UVA, que es

10 a 100 veces más prevalente que la UVB y que se ha considerado no carcinogénica, actualmente se considera que aumenta los efectos de la UVB y actúa como co-carcinogénico<sup>7</sup>. Además, existe una variedad de condiciones asociadas con inmunodeficiencia que aumentan el riesgo de desarrollar melanoma, tales como leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Hodgkin, inmunosupresión por trasplante y SIDA<sup>8</sup>.

La IV Región de Coquimbo, ubicada entre la latitud 29° y 32° Sur, está tipificada como semiárida por la presencia del anticiclón del Pacífico. Presenta una superficie litoral con elevación hasta los 200 m.s.n.m. con nubosidad abundante y nieblas matinales propias de la influencia marítima. En este sector se concentra el 46% de la población regional. Hacia el oriente se ubican las alturas medias y el macizo andino, con elevación entre 1000 y 2800 m.s.n.m. que presenta un clima de estepa templada y estepa fría, con escasa pluviometría y soleado todo el año<sup>9</sup>. La insolación acumulada anual en La Serena es de 1382 watts/m<sup>2</sup>/año. Como punto de referencia, en Arica (paralelo 22) la insolación acumulada anual es de 1592 watts/m<sup>2</sup> y en Punta Arenas es de 773 watts/m<sup>2</sup>. La insolación en la banda UVB en los valles interiores de la IV Región es casi el doble, cuando se compara con el área costera, con curvas paralelas para ambas zonas que siguen un curso estacional, con un máximo en el verano y un mínimo entre mayo y junio<sup>10</sup>.

El objetivo del presente estudio es efectuar un estudio epidemiológico de presentación clínica y desenlace del tratamiento de portadores de melanoma maligno tratados en los hospitales de La Serena y Coquimbo entre 1997 y 2003, provenientes del área geográfica de la IV Región.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo y analítico. Se incluyen pacientes residentes en la IV Región, diagnosticados como melanoma y tratados en los hospitales de Coquimbo y La Serena (IV Región, Chile) entre enero de 1997 y diciembre de 2003. Los pacientes sospechosos de ser portadores de melanoma de la provincia de Limarí (Ovalle) fueron derivados al hospital de Coquimbo, por los canales propios de la red de atención.

Para definir el perfil epidemiológico de la enfermedad se evaluaron los siguientes parámetros: edad, sexo, procedencia geográfica,

localización anatómica, ulceración y, presencia de metástasis linfáticas y/o a distancia.

Para medir la profundidad del tumor primario, se utilizó la clasificación de Clark aceptada por el Comité Americano de Etapificación y Resultados de Cáncer de 1977<sup>11</sup>.

Como medida de pronóstico, se incluyó la presencia de ulceración, de acuerdo a los criterios de Goldsmith<sup>12</sup>. Para etapificar la enfermedad, se utilizó la clasificación del comité americano de Cáncer de 1985, que los clasifica en IA, IB, IIA, IIB, III y IV. Esta etapificación considera la profundidad de la lesión primaria, la presencia de linfonodos metastáticos regionales, y la presencia de metástasis distantes.<sup>13</sup>

Para evaluar el efecto de la carga total de radiación ultravioleta y su probable asociación con el desarrollo de melanoma, se separó a los pacientes de acuerdo a su procedencia del área costera o de valles interiores, según los criterios establecidos por Iribarren<sup>10</sup>.

Los pacientes fueron sometidos a resección quirúrgica del tumor primario, con un borde de seguridad de 1 a 2 cm<sup>13</sup>. En todos los pacientes con linfonodos clínicamente comprometidos, se efectuó una disección linfonodal radical del territorio linfático de drenaje (cuello, axila o inguino-crural). En ausencia de linfonos clínicamente comprometidos, se realizó una disección linfonodal profiláctica del territorio de drenaje linfático hasta el año 2001. En los años siguientes, no se efectuaron disecciones linfonodales profilácticas, de acuerdo a la evidencia disponible<sup>13,14,15</sup>, iniciando a contar de 2004 un protocolo de estudio de linfonodo centinela con Dextrán marcado con Tecnecio 99 y Azul de Isosulfán.

En los pacientes con melanoma avanzado (Niveles IV y V de Clark), no se realizó quimioterapia ni tratamiento de inmunomodulación, por no estar disponibles las drogas de elección en quimioterapia de melanoma, en la época del tratamiento respectivo (dacarbazina e interferón alfa 2)<sup>5, 13</sup>.

Los datos de los pacientes se obtuvieron de las historias clínicas y de los informes de anatomía patológica. El servicio de anatomía patológica del hospital de Coquimbo realiza los estudios de la especialidad para toda la región de Coquimbo, de manera que la información reunida en este servicio representa con fidelidad la realidad de incidencia de melanoma en la IV Región. Para identificar la condición de vivo o muerto al término del seguimiento de cada

paciente, se acudió a las bases de datos del Registro Civil e Identificación de Coquimbo.

Para el cálculo de las tasas de incidencia de melanoma, se utilizó la información demográfica del INE Chile, considerando como población expuesta, la señalada en el censo realizado el año 2002.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa Epi Info 2000, aplicando la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher según correspondiera, con un nivel de significancia estadística ( $p$ ) de 0,05 y un límite superior e inferior para el intervalo de confianza de 95%. Para definir la sobrevida se utilizó el estudio probabilístico de sobrevivencia actuarial de Kaplan y Meier.

## RESULTADOS

Se identificó un total de 42 pacientes. Dos pacientes presentaban melanoma mucoso (vulvar y esofágico), por lo que fueron excluidos del análisis. Por lo tanto, el estudio se realizó sobre 40 pacientes. La población de la IV Región en el año 2002 fue de 603.210 habitantes, lo que determina una tasa de incidencia de 0,99 por cada 100.000 habitantes. El tiempo de seguimiento fluctuó entre 1 y 7 años con una media de 2,8 años.

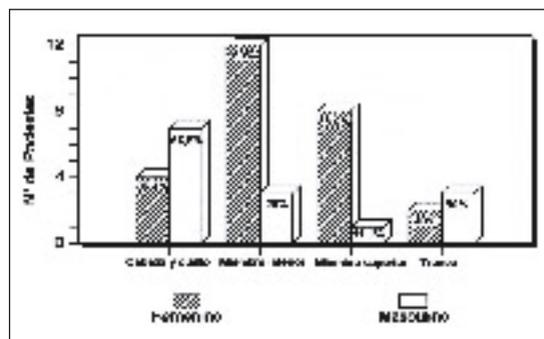
La distribución etaria de la muestra fue: 21 a 40 años, 3 casos (7,5%); de 41 a 60 años, 12 casos (30%); de 61 a 80 años, 17 casos (42,5%); de 81 años o más, 8 casos (20%). El 92,5% de los casos correspondía a pacientes de 41 años o más. La edad media al diagnóstico de la enfermedad fue de 64,2 años (mínimo 26, máximo 94).

La distribución por sexo muestra que 26 casos (65%) corresponden al sexo femenino, y 14 casos (35%) al sexo masculino.

Al analizar la localización corporal del melanoma primario, el miembro inferior fue el sitio más frecuentemente comprometido con 15 casos (37,5%). La segunda ubicación más frecuente correspondió a cabeza y cuello con 11 casos (27,5%). Otras localizaciones fueron: miembro superior 9 pacientes (22,5%) y tronco 5 casos (12,5 %).

Al comparar la localización corporal del melanoma entre ambos sexos, el melanoma en las mujeres se localiza más frecuentemente en miembro superior e inferior y, en los hombres la enfermedad se presenta más frecuentemente en cabeza y cuello. Las diferencias encontradas

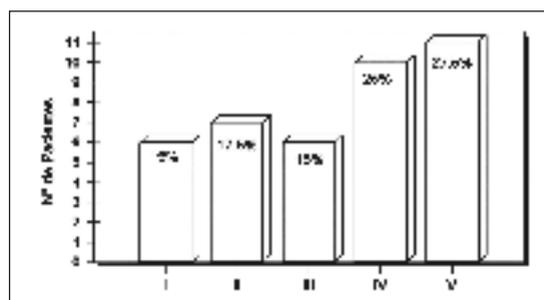
entre los grupos resultaron estadísticamente significativas, con un valor de  $p = 0,02$ . (Gráfico 1).



**Gráfico 1. Incidencia de melanoma por localización corporal según sexo. IV Región, Chile; 1997-2003.**

En el área costera se presentaron 52,5% de los pacientes y en el área de los valles interiores un 47,5%. ( $p=0,8$ ).

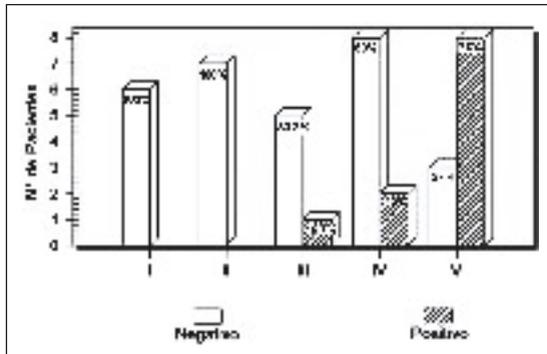
El análisis de la profundidad del tumor primario, según la clasificación de Clark, mostró los siguientes resultados: Clark I 6 pacientes (15%), Clark II 7 pacientes (17,5%), Clark III 6 pacientes (15%), Clark IV 10 pacientes (25%) y, Clark V 11 pacientes (27,5%). (Gráfico 2)



**Gráfico 2. Incidencia de melanoma según nivel Clark. IV Región, Chile; 1997-2003.**

Al evaluar la presencia de metástasis linfonodales de acuerdo a la profundidad del tumor primario al momento del diagnóstico, se encontró que los pacientes con melanoma nivel Clark I y II no presentaban metástasis linfonodales. En el nivel III, un paciente de seis presenta metástasis clínica; en el nivel IV, dos de diez pacientes presentaban metástasis en los

linfonodos regionales y, en el nivel V de Clark, ocho de once pacientes presentaban linfonodos regionales con metástasis. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas ( $p=0,002$ ). Las microetapas avanzadas (Nivel IV y V de Clark) presentaban alto riesgo de asociarse a metástasis linfáticas regionales (Gráfico 3).

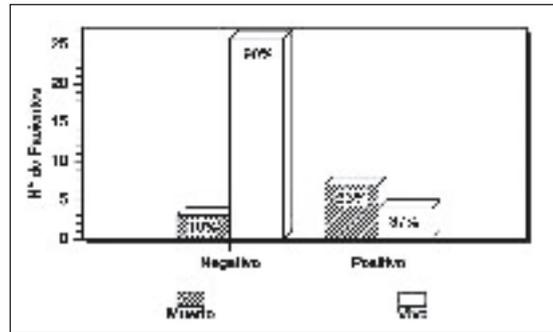


**Gráfico 3. Presencia de linfonodos metastásicos según nivel Clark. IV Región, Chile; 1997-2003.**

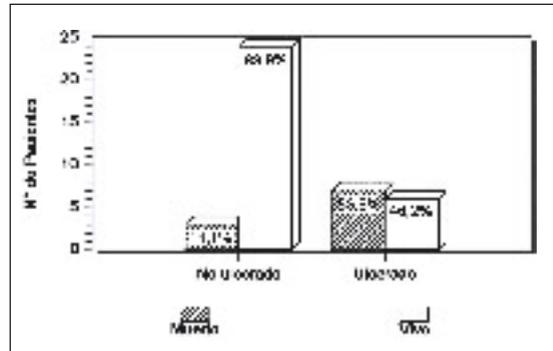
Al clasificar los pacientes según estadio clínico, se identificaron 13 pacientes en estadio IA (32,5%); 5 en estadio IB (12,5%); 8 pacientes en estadio IIA (20%); 3 pacientes en estadio IIB (7,5%); 8 pacientes en estadio III (20%) y 3 pacientes en estadio IV (7,5%).

Al evaluar el desenlace de los pacientes, encontramos que el 90% de los pacientes sin linfonodos metastásicos se encontraban vivos al término de 5 años; en cambio, el 63% de los pacientes con linfonodos positivos fallecieron durante el seguimiento. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0,0005$ ; LIC 95% 0.01-0.36). Por otra parte, al evaluar la presencia de ulceración al momento del diagnóstico, encontramos que el 11% de los pacientes que no presentaban ulceración fallecieron durante el seguimiento y, el 54% de los pacientes con melanoma ulcerado fallecieron en el mismo período. Esta diferencia entre los grupos resultó estadísticamente significativa ( $p=0,003$ ; LIC 95% 0.01-0.36). Por último, al comparar la sobrevivencia en términos de metástasis a otros órganos al momento del diagnóstico, el 12% de los pacientes sin metástasis fallecieron durante el seguimiento,

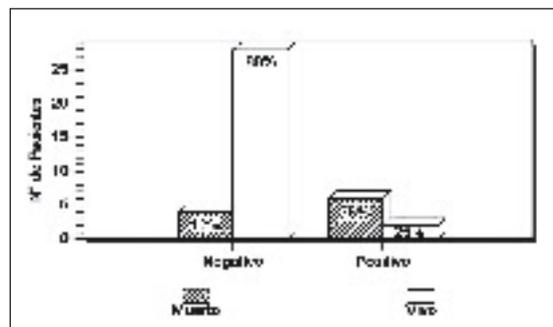
(uno de los fallecimientos no se debió a melanoma) mientras que el 75% de los pacientes con metástasis falleció en el mismo período. (Gráfico 4, Gráfico 5, Gráfico 6)



**Gráfico 4. Desenlace según presencia de metástasis linfodal. IV Región, Chile; 1997-2003.**

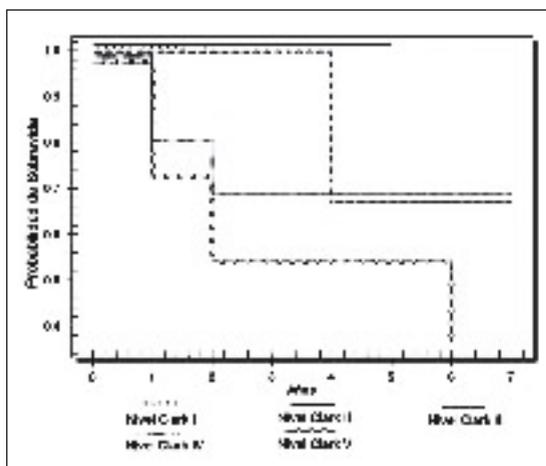


**Gráfico 5. Desenlace según presencia de ulceración. IV Región, Chile; 1997-2003.**



**Gráfico 6. Desenlace según presencia de metástasis a distancia. IV Región, Chile; 1997-2003.**

La curva de supervivencia actuarial de Kaplan – Meier según los niveles de Clark muestra una supervivencia de 100% a 2 años de seguimiento para los pacientes portadores de melanoma Clark I. No fue posible extender la curva por no tener más pacientes en el registro. En Clark II, hay un 100% de supervivencia a 5 años. Para el nivel III de Clark, hay 100% de supervivencia hasta los 4 años, continuando con un 66% de supervivencia entre los 4 y los 7 años. El nivel IV de profundidad muestra una supervivencia de 100% hasta el primer año, un 80% hasta el segundo año, y un 68% hasta los 7 años. El nivel V de Clark muestra una supervivencia de 100% al año, 72% hasta el segundo año, y 54% hasta el final del sexto año, donde desciende a 35%. (Gráfico 7)

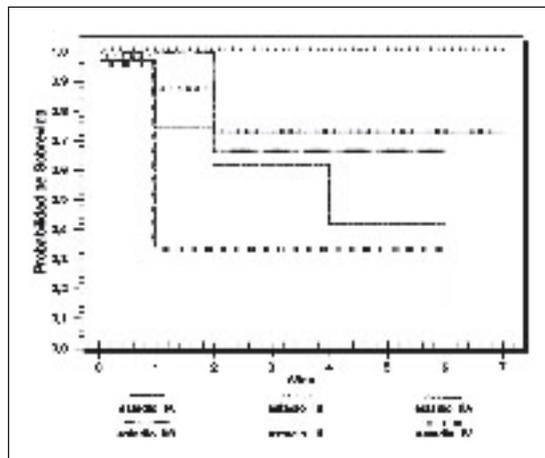


**Gráfico 7. Tasa de supervivencia actuarial según nivel Clark. IV Región, Chile; 1997-2003.**

La curva de supervivencia actuarial de Kaplan – Meier según estadio clínico mostró un 100% de supervivencia para el estadio IA hasta los 5 años y un 100% de supervivencia para el estadio IB hasta 7 años. Para el estadio IIA, la probabilidad fue de un 100% hasta el primer año, de un 87% hasta el segundo año y de un 73% hasta el séptimo año de seguimiento, mientras que para el estadio IIB se observó una probabilidad de 100% hasta el segundo año y de un 66% hasta el sexto año. En el caso del estadio III, la supervivencia fue de 100% al primer año, 74% hasta el segundo año, 62% al cuarto año y 40% hasta el final del sexto año, cuando la probabilidad de supervivencia es de 0%. La curva para el estadio IV desciende desde un 100% el

primer año, a un 33% en el segundo año, que se mantiene hasta el sexto año. (Gráfico 8)

## DISCUSIÓN



**Gráfico 7. Tasa de supervivencia actuarial según estadio clínico. IV Región, Chile; 1997-2003.**

Las tasas de incidencia descritas para melanoma fluctúan entre 0.8 y 28 x 100.000 expuestos (16), correspondiendo el primer valor a población de piel oscura y la segunda a rubios de piel clara. Nuestra tasa de 0.9 x 100.000, representa un valor esperable en una población que biológicamente corresponde a habitantes, en su mayoría, de origen mestizo y de piel oscura.<sup>17</sup>

La edad media de presentación de la enfermedad fue de 64 años; ésta resultó bastante superior a la descrita por la Mayo Clinic<sup>18</sup> que muestra una edad media de 44 años, diferencia que puede interpretarse como un efecto del tamaño más reducido de nuestra serie.

La mayoría de los tumores primarios se localizaron en las áreas de la piel expuestas a la radiación ultravioleta (cabeza y cuello en varones y extremidades en mujeres), situación congruente con las presentaciones habituales de los tumores de piel asociados a radiación UV<sup>10,19</sup>; la incidencia de presentación de la enfermedad fue similar entre habitantes del área costera y habitantes de valles interiores. Este resultado puede entenderse porque en el origen del melanoma maligno, aparte de la exposición prolongada a la radiación UV, contribuyen otros factores de inestabilidad genética, como la presencia de nevi, la supresión del gen tumoral p53, y la exposición aguda recurrente a radiación UVB<sup>20</sup>.

Al evaluar los factores pronósticos de nuestros pacientes, hay una correlación inversa entre el nivel de invasión del melanoma y la sobrevivencia. Los 13 pacientes con Clark I y II tienen una sobrevivencia de 100% a 5 años. Los pacientes con Clark III muestran una sobrevivencia de 68% a 5 años y, los de nivel IV y V muestran una caída en la sobrevivencia a los 2 años y 5 años de 68% y 54%, respectivamente. Estos datos son similares a las curvas de sobrevivencia de las series publicadas por las unidades de melanoma de Alabama en USA y Universidad de Sydney en Australia, que reunieron 8500 pacientes en un estudio cooperativo entre 1955 y 1980<sup>13</sup>. Del mismo modo, confirmamos el mal pronóstico de la presencia de metástasis linfonodales, ulceración del tumor primario y metástasis a distancia. El análisis univariado de esos atributos se asoció significativamente con una mayor mortalidad de los pacientes.

El análisis por estadio de la enfermedad muestra sobrevivencia de 100% para los estadios IA y IB, valor levemente superior a lo publicado. El estadio IIA y IIB muestra curvas de sobrevivencia similar a publicaciones previas. Nuestras tasas en los niveles III y IV son levemente superiores a los valores publicados por la Universidad de Alabama<sup>7,13</sup>. Estas diferencias se explican por el reducido número de pacientes de esta serie.

En resumen, nuestros resultados muestran una consulta tardía con pacientes portadores de melanoma avanzado, con un desenlace de tratamiento de buen pronóstico para la enfermedad en estadio I y con mortalidad progresivamente mayor en los estadios sucesivos. Esto justifica desarrollar una campaña de educación regional que incentive la consulta precoz y la pesquisa temprana. Esta estrategia puede ser la forma más simple y de mejor relación costo-beneficio para mejorar sobrevivencia de esta enfermedad en la IV Región.

## REFERENCIAS

- Glass AG, Hoover RN. The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer. *JAMA* 1989; 262: 2097-100.
- Base Datos Servicio Anatomía Patológica, Hospital de Coquimbo, 1999.
- Skolnick MH, Cannon Albright LA, Kamb A. Genetic predisposition to melanoma. *Eur J Cancer* 1994; 30<sup>a</sup>: 1991.
- Ernstoff T, Duray PH, Ernstoff MS. Dysplastic nevi in association with multiple primary melanoma. *Cancer Res* 1988; 48: 1016-8.
- Kirkwood J, Lotze M, Yasko J. Melanoma and other tumors of the skin. En *Current cancer therapeutics. Second Ed. Churchill Livingstone*, 1996: 179-81.
- Ziegler A, Jonason AS, Leffel DJ et al. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature* 1994; 372: 77-6.
- Strom S, Yamamura Y. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer. *Clin Plast Surg* 1997; 24: 627-35.
- Wang CY, Brodland DG, Su WP. Skin cancers associated with acquired immunodeficiency syndrome. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 766-72.
- Klarian J, Ramirez M. Estudio de Red Asistencial, IV Región. *Informe Geográfico* 1998; 4<sup>a</sup> Ed.
- Iribarren O, Montes L, Barria C et al. Cáncer basocelular en área costera y valles interiores, IV Región. *Rev Chil Cir* 2000; 52: 503-10.
- American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting. The classification of human primary malignant melanomas. Chicago, The American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting; 1977: 131-4.
- Goldsmith H. Melanoma: An overview. *Cancer*, 1979; 29: 194-215.
- Balch C, Houghton A, Peters L. Cutaneous melanoma. En *Cancer. Principles & Practice of Oncology*; De Vita 1993, J.B. Lippincott Co: 1612-61.
- Reintgen D. The role of elective lymph node dissection in malignant melanoma: who should undergo this nodal staging procedure? *J Am Coll Surg* 1999; 189: 214-23.
- Morton D, Chan A. Current status of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for melanoma: Is it standard of care? *J Am Coll Surg* 1999; 1089: 214-23.
- Balch CH et al. Cutaneous melanoma. En: De Vita, Hellmann. *Cancer Principles & practice of Oncology 5<sup>a</sup> Ed.*, Lippincott: Raven; 1993: 1947-79
- Forester R: Sociedad mapuche y sociedad chilena. *Polis* 2001; 1(2): 1-19
- Walsh J. Melanoma: Epidemiology and Diagnosis. Internet; Mayo 2004. <http://www.dcmsonline.org/jax-medicine/1999journals/Oct99/epi-diag.htm>
- Brash D. Cancer of the skin. En: De Vita V. *Cancer principles and practice of oncology. 1<sup>st</sup> Ed.*, Lippincott: Raven; 1997. p.1879-933.
- Albino A. Malignant Melanoma. En: De Vita V. *Cancer principles and practice of oncology. 1<sup>st</sup> Ed.*, Lippincott: Raven; 1997. p.1935-46.