

COMPORTAMIENTO DEL MELANOMA SEGÚN LA EDAD

FRANCISCO SCHLOTTMANN¹, MARÍA ELENA PEÑA¹, JOSÉ M. ÁLVAREZ GALLESIO¹, ANA L. CAMPOS ARBULÚ¹,
JUAN MANUEL FERNÁNDEZ VILA², NORBERTO A. MEZZADRI²

¹Servicio de Cirugía General, ²División Cirugía Oncológica, Departamento de Cirugía,
Hospital Alemán de Buenos Aires, Argentina

Resumen En los últimos años se ha incrementado la incidencia de melanoma en personas arias que tendrían peor evolución oncológica debido al deterioro inmunológico y mayor agresividad del melanoma que afecta este grupo etario. El objetivo de este estudio fue evaluar el comportamiento del melanoma cutáneo en personas de acuerdo a la edad. Para su realización se incluyó una serie consecutiva de pacientes con melanoma, operados en un centro de referencia durante el período 2001-2013. Se dividió la muestra en dos grupos según la edad. Grupo 1 (G1): menores de 65 años y Grupo 2 (G2): de 65 años o más. Se compararon variables histopatológicas y resultados oncológicos entre ambos grupos. Se operaron 388 casos. Pertenecieron a G1 241 (62%) y a G2 147 (38%). Ambos grupos fueron homogéneos en cuanto al tipo histológico de melanoma. El grupo 2 presentó melanomas de mayor espesor (Breslow > 4 mm 19% vs. 7%, p < 0.005), mayor índice de ulceración (37% vs. 20%, p: 0.007) y mayor presencia de metástasis a distancia (estadio IV 11% vs. 3%, p: 0.01). No hubo diferencia en compromiso ganglionar entre ambos grupos. Con una media de seguimiento de 45 (6-98) meses en toda la serie, la recurrencia de enfermedad fue mayor en el grupo 2 (26% vs. 17%, p: 0.03), aunque la mortalidad específica no mostró diferencia significativa (9.5% vs. 5.3%, p: 0.12). En conclusión, el melanoma cutáneo en mayores de 65 años presenta mayor agresividad con mayor índice de recurrencia local y metástasis a distancia.

Palabras clave: melanoma, edad, arias

Abstract *Melanoma behavior according to age.* In recent years the incidence of melanoma in elderly patients has increased with an unfavorable oncologic outcome due not only to immune deterioration but also to greater aggressiveness of the tumor. The aim of this study was to evaluate the behavior of cutaneous melanoma in relation to age. A consecutive series of cases with melanoma operated in a reference center in the period 2001-2013 was included. The sample was divided into two groups according to the age. Group 1 (G1): under 65 years and Group 2 (G2): over 65 years. Histopathological variables and oncologic outcomes were compared between the two groups. Three hundred and eighty eight patients were operated. They belonged to G1 241 (62%) and to G2 147 (38%). Both groups were homogeneous with respect to the histological type of melanoma. Group 2 had thicker melanomas (Breslow > 4 mm 19% vs. 7%, p < 0.005) and higher rates of ulceration (37% vs. 20%, p: 0.007) and distant metastases (stage IV 11% vs. 3%, p 0.01). There was no difference between groups regarding nodal involvement. With a mean follow up of 45 (6-98) months throughout the series, recurrence of disease was higher in group 2 (26% vs. 17%, p: 0.03), but the specific mortality showed no significant difference (9.5% vs. 5.3%, p: 0.12). In conclusion, cutaneous melanoma in patients over 65 years is more aggressive with higher rates of local recurrence and distant metastases.

Key words: melanoma, age, elderly

Los cambios demográficos en la población mundial han provocado un aumento en la proporción de personas con edad avanzada. En lugares como Europa, EE.UU. o Japón, el 20% de la población presenta más de 60 años, y esta proporción, se estima, ascenderá a 33% en 2050¹. Debido a esta transformación demográfica,

las enfermedades oncológicas han aumentado tanto en su prevalencia como incidencia en la población mayor².

En el caso del melanoma cutáneo (MC), los arias, habitualmente definidos como aquellos mayores de 65 años, comprenden un 50% de los pacientes con esta enfermedad. La edad media de diagnóstico se encuentra entre 50 y 65 años y ha aumentado aproximadamente cinco años en las últimas tres décadas tanto en hombres como en mujeres³.

La mortalidad asociada al MC sería significativamente mayor en este grupo de pacientes en comparación con la población más joven⁴. Esta evolución oncológica des-

Recibido: 17-VII-2015

Aceptado: 5-X-2015

Dirección postal: Francisco Schlottmann, Servicio de Cirugía General, Departamento de Cirugía, Hospital Alemán de Buenos Aires, Av. Pueyrredón 1640, 1118 Buenos Aires, Argentina
e-mail: fschlottmann@hotmail.com

favorable se debería no solo a un deterioro inmunológico del organismo sino también a una mayor agresividad del melanoma que afecta al grupo etario de mayor edad. Debido a esto, el melanoma cutáneo en la población añosa será una problemática de salud pública muy importante durante este nuevo siglo.

El objetivo de este estudio fue evaluar el comportamiento del melanoma cutáneo en la población añosa.

Materiales y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de una serie consecutiva de pacientes operados por melanoma cutáneo en el período 2001-2013 en un centro de referencia. La base de datos fue cargada de manera prospectiva por médicos residentes avanzados de cirugía general designados para dicha tarea. Todas las cirugías fueron realizadas o supervisadas por los mismos dos cirujanos (JMFV y NAM) pertenecientes al sector de Cirugía Oncológica del Servicio de Cirugía General.

Se dividió la muestra en dos grupos de acuerdo a la edad de los pacientes. Grupo 1 (G1): menores de 65 años y Grupo 2 (G2): mayores de 65 años. Se compararon las siguientes variables histopatológicas entre ambos grupos: tipo histológico, índice de Breslow, ulceración, mitosis por campo, metástasis ganglionar y estadio anatomopatológico. También se evaluaron los resultados oncológicos considerando la recurrencia locorregional o a distancia, y la mortalidad específica.

Se realizó un análisis estadístico de las variables estudiadas a través de las pruebas de chi cuadrado para las variables categóricas y las pruebas de t Student para las variables continuas, tomando como significativa aquella p menor a 0.05. Se empleó el paquete estadístico SPSS v 22.

Resultados

En el período estudiado se operaron 388 pacientes con melanoma cutáneo. Pertenecían al G1 241 (62%) y al G2 147 (38%). La edad media en G1 fue de 47.9 (11-64) años y en G2 de 75.1 (65-98) años.

No hubo diferencias significativas en cuanto al tipo histológico entre ambos grupos (Tabla 1). Los pacientes del G1 presentaron un índice de Breslow < 1 mm con mayor frecuencia que en el G2 (45% vs. 31%, p: 0.02) y una menor incidencia de Breslow > 4 mm que aquellos del G2 (7% vs. 19%, p: 0.005). La presencia de ulceración fue significativamente mayor en el G2 (37% vs. 20%, p: 0.007). El hallazgo de más de una mitosis por campo fue similar en ambos grupos (55% vs. 54%, p: 0.8). La incidencia de metástasis ganglionar fue del 20% en el G1 y en el G2 (p: 0.9). En la Tabla 2 se resumen las variables histopatológicas comparadas.

En cuanto al estadio clínico-patológico, hubo una tendencia hacia mayor cantidad de pacientes con estadio I en el G1 (44% vs. 35%, p: 0.06) y menor frecuencia de estadio IV en comparación con el G2 (3% vs. 11%, p: 0.01) (Tabla 3).

Con una media de seguimiento de 45 (6-98) meses en toda la serie, los pacientes del G2 presentaron mayor

TABLA 1.– Variantes histológicas de melanoma cutáneo en dos grupos de edad
G1: < 65 años; y G2: ≥ 65 años

	G1 N (%)	G2 N (%)	p
Extensivo - superficial	115 (47)	60 (40)	NS
Nodular	35 (15)	32 (22)	NS
In situ	25 (10)	14 (10)	NS
Indeterminado	35 (15)	27 (18)	NS
Otros	31 (13)	14 (10)	NS

NS: No significativa

TABLA 2.– Variables histopatológicas en ambos grupos

	G1 N (%)	G2 N (%)	p
Breslow < 1 mm	108 (45)	45 (31)	0.02
Breslow 1-4 mm	115 (48)	74 (50)	NS
Breslow > 4 mm	18 (7)	28 (19)	0.005
Ulceración	48 (20)	54 (37)	0.007
Mitosis > 1/mm ²	133 (55)	79 (54)	NS
MTS ganglionar	48 (20)	29 (20)	NS

MTS: Metástasis, NS: No significativa

TABLA 3.– Estadios clínico-patológicos en ambos grupos

Estadio	G1 N (%)	G2 N (%)	p
I	106 (44)	51 (35)	NS
II	72 (30)	50 (34)	NS
III	55 (23)	29 (20)	NS
IV	8 (3)	17 (11)	0.01

NS: No significativa

recurrencia de enfermedad (26% vs. 17%, p: 0.03), tanto locorregional como a distancia. Si bien estos pacientes también tuvieron mayor mortalidad específica, ésta no presentó significancia estadística (9.5% vs. 5.3%, p: 0.12).

Discusión

El número de pacientes añosos con enfermedades oncológicas irá aumentando en los próximos años, y consecuentemente la prevalencia de MC será mayor en este grupo etario. En la serie de estudio, el 38.7% fueron mayores de 65 años y posiblemente este porcentaje siga

creciendo año tras año. Es por ello que conocer la verdadera evolución de esta neoplasia en la población añosa sería de gran utilidad para todo el equipo interdisciplinario tratante de esta enfermedad.

Este aumento de la incidencia se acompaña de un peor pronóstico oncológico en comparación con pacientes más jóvenes, con una clara asociación entre la edad y factores de mal pronóstico⁵. Es probable que la agresividad tumoral sea de origen multifactorial. En primer lugar, los pacientes con edad avanzada le dan menor importancia a los cambios dermatológicos y realizan auto-examinación con menor frecuencia que los más jóvenes, lo cual conlleva al diagnóstico en estadios más avanzados de enfermedad. El programa nacional de cribaje de cáncer de piel de EE.UU. demostró que los mayores de 65 años representaron el 25% de los participantes pero constituyeron el 50% de los casos de melanoma diagnosticados⁶. Otros factores que influirían en el diagnóstico tardío serían el deterioro de la visión, pérdida de la pareja y presencia de lesiones como queratosis seborreica, que pueden confundirse fácilmente con melanoma⁷. Sumado a todo esto, la propia fragilidad de los añosos y el deterioro inmunológico asociado, provocaría una defensa menos efectiva frente a los tumores. Sabel y col.⁸ demostraron que la fragilidad de los pacientes con mayor edad, reflejada por la sarcopenia (definida a través de la densidad muscular e infiltración grasa en el músculo psoas por tomografía computada), sería un factor de mal pronóstico en melanoma.

En cuanto a los tipos histológicos de MC, existiría una mayor incidencia de melanoma nodular en la población añosa⁹. Esto dificultaría el diagnóstico temprano debido a su casi inexistente crecimiento radial y su falta de adhesión a los típicos parámetros clínicos de evolución de una lesión dermatológica ABCD (asimetría, bordes, color y diámetro). En nuestra serie, los pacientes de edad avanzada presentaron mayor incidencia de melanoma nodular (22% vs. 15%), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

El espesor tumoral, reflejado a través del índice de Breslow, es quizás uno de los factores pronósticos mejor estudiados^{10, 11}. De hecho, es el factor pronóstico más importante en MC localizado; aquellos pacientes con un Breslow 0.01 – 0.5 mm presentan una supervivencia a 10 años del 96%, mientras que en aquellos con un Breslow > 6 mm la supervivencia a 10 años cae a un 42%¹². En nuestra serie, los mayores de 65 años presentaron menor número de melanomas de espesor < 1 mm (31% vs. 45%, p: 0.02) y mayor número de tumores con espesor > 4 mm (19% vs. 7%, p: 0.005). En un estudio realizado en Argentina, Ortolani y col¹³ determinaron que el grosor de los melanomas fue el factor pronóstico más significativo en pacientes mayores de 60 años, con una correlación negativa con la supervivencia en tumores con espesor > 3.7 mm. De hecho, sostienen que los melanomas de

grosor < 3.7 mm tuvieron menos riesgo de causar la muerte que otras enfermedades propias de esa edad.

La presencia de ulceración, incluida en la 6ta. edición de la clasificación de la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) para la estadificación del MC, predice una supervivencia menor entre aquellos con igual categoría T¹². Es probable que los pacientes con edad avanzada consulten por sangrado o ulceración de una lesión pigmentada, y no tanto por el cambio de color de la misma debido a la limitación visual que presentan. Coincidentemente, la ulceración estuvo presente con más frecuencia en nuestra serie en aquellos pacientes con edad avanzada (37% vs. 20%, p: 0.007).

Al analizar las vías de diseminación del MC, se pudo observar en nuestra cohorte un aumento significativo en el número de metástasis a distancia en la población añosa con respecto a los más jóvenes (11% vs. 3%). Paradójicamente, ambos grupos no mostraron diferencia en cuanto al compromiso ganglionar. Es por ello que la diseminación linfática en MC en pacientes con edad avanzada ha sido estudiada ampliamente, coincidiendo en que estos pacientes presentarían menor compromiso linfático¹⁴⁻¹⁷. Existiría una disfunción linfática relacionada con la edad que provocaría un drenaje linfático de menor efectividad. Este drenaje insuficiente le daría mayor tiempo de proliferación local a la lesión primaria inhibiendo factores de supresión tumoral¹⁸. En estos pacientes el melanoma sería localmente agresivo y optaría por la vía hemática para su diseminación.

Este estudio demuestra que los añosos con melanoma cutáneo pertenecen a un grupo de alto riesgo. Los mayores de 65 años presentan tumores con mayor espesor y ulceración y un mayor índice de recurrencia local y metástasis a distancia. Debido a que en este grupo etario confluyen la agresividad del tumor y la consulta tardía, sería necesaria una educación y vigilancia dermatológica más exhaustiva para la detección temprana de la enfermedad.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. World population prospects the 2006 revision. En: http://www.un.org/esa/population/publications/wpp2006/WPP2006_Highlights_rev.pdf; consultado el 5/07/2015.
2. The United Kingdom Association of Cancer Registries. En: <http://www.ons.gov.uk/ons/rel/vsob1/cancer-statistics-registrations-england-series-mb1-/index.htm>; consultado el 5/07/2015.
3. Lasithiotakis KG, Leiter U, Gorkievicz R, et al. The incidence and mortality of cutaneous melanoma in southern Germany: trends by anatomic site and pathologic characteristics 1976-2003. *Cancer* 2006; 107: 1331-9.
4. Lasithiotakis K, Leiter U, Eigentler T, et al. Improvement of overall survival of patients with cutaneous melanoma in Germany 1977-2001: which factors contributed? *Cancer* 2007; 109: 1174-82.

5. Lasithiotakis KG, Leiter U, Meier F, et al. Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer* 2008; 112: 1795-804.
6. Geller A, Gilchrist B, Miller D, et al. Should mass screening for skin cancer be targeted to middle age and older men? *Melanoma Res* 2001; 11: 150-1.
7. Testori A, Stranganelli I, Della Grazia L, Mahadavan L. Diagnosis of melanoma in the elderly and surgical implications. *Surg Oncol* 2004; 13: 211-21.
8. Sabel MS, Lee J, Cai S, Englesbe M, Holcombe S, Wang S. Sarcopenia as a prognostic factor among patients with stage III melanoma. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3579-85.
9. Christos PJ, Oliveria SA, Berwick M, et al. Signs and symptoms of melanoma in older populations. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 1044-53.
10. White Jr R, Ayers GD, Stell VH, et al. Factors predictive of the status of sentinel lymph nodes in melanoma patients from a large multicenter database. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3593-600.
11. Sartore L, Papanikolaou GE, Biancari F, Mazzoleni F. Prognostic factors of cutaneous melanoma in relation to metastasis at the sentinel lymph node: a case-controlled study. *Int J Surg* 2008; 6: 205-9.
12. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Melanoma of the skin. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al, editors. *AJCC staging manual*. 7th edition. New York: Springer; 2010. p. 325-44.
13. Ortolani C, Paz RA. Melanomas cutáneos en pacientes ancianos: factores pronósticos y sobrevida actuarial. *Medicina (B Aires)* 1992; 52: 23-9.
14. Bleicher RJ, Essner R, Foshag LJ, Wanek LA, Morton DL. Role of sentinel lymphadenectomy in thin invasive cutaneous melanomas. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1326-31.
15. Chao C, Martin RC, Ross MI, et al. Correlation between prognostic factors and increasing age in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 259-64.
16. Sondak VK, Taylor JM, Sabel MS, et al. Mitotic rate and younger age are predictors of sentinel lymph node positivity: lessons learned from the generation of a probabilistic model. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 247-58.
17. Conway WC, Faries MB, Nicholl MB, et al. Age-related lymphatic dysfunction in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1548-52.
18. Cochran AJ, Huang RR, Lee J, Itakura E, Leong SP, Essner R. Tumor induced immune modulation of sentinel lymph nodes. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 659-70.

Non sorprende che anche in Etruria, regione che entrò presto in contatto con la medicina scientifica per tramite dell'Oriente e della Magna Grecia, siano venuti alla luce degli strumenti chirurgici, recuperati in una tomba del secondo secolo a.C.: tra questi merita di essere segnalato un bisturí con lama arrotondata e impostata obliquamente. Alcuni ritrovamenti provengono da città che furono distrutte e abbandonate: nelle case di Olinto, sulla penisola Calcídica, che fu distrutta e non fu più abitata a partire dal 348 a.C., si sono trovate singole sonde a spatola.

No sorprende que en Etruria, una región que pronto entró en contacto con la medicina científica a través de Oriente y de la Magna Grecia, hayan salido a luz los instrumentos quirúrgicos, recuperados en una tumba del siglo II a.C., entre ellos cabe mencionar un bisturí con una hoja redondeada y colocada en forma oblicua. Algunos hallazgos provienen de ciudades que fueron destruidas y abandonadas: en el caso de Olinto, en la península Calcídica, que fue destruida y nunca más habitada desde 348 a.C., se encontraron sondas y espátulas singulares.

Antje Krug: Medicina nel mondo classico. Firenze: Giunti Gruppo Editoriale, 1990, p 78