

Rodriguez Pabón, Edwing Mauricio

Impacto de los estudios de diagnóstico por imagen en la estadificación inicial de los pacientes con melanoma localizado

Maestría en Investigación Clínica

Tesis 2020

Cita sugerida: Rodriguez Pabón EM. Impacto de los estudios de diagnóstico por imagen en la estadificación inicial de los pacientes con melanoma localizado [tesis de maestría] [Internet]. [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; 2020 [citado AAAA MM DD]. 37 p. Disponible en: <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisytr/20201209122505/tesis-rodriguez-edwing.pdf>

Este documento integra la colección Tesis y trabajos finales de Trovare Repositorio Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

Para más información visite el sitio <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/>





INSTITUTO UNIVERSITARIO
DEL HOSPITAL ITALIANO



MAESTRÍA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**IMPACTO DE LOS ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN EN LA
ESTADIFICACIÓN INICIAL DE LOS PACIENTES CON MELANOMA LOCALIZADO**

AÑO DE INGRESO A LA MAESTRÍA 2013

**EDWING MAURICIO RODRIGUEZ PABÓN
MAESTRANDO**

**GASTON GALIMBERTI
DIRECTOR DE TESIS**

**LAURA CIFUENTES
LOURDES POSADAS
TUTORAS DE TESIS**

**HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
CENTRO DE CANCER DE PIEL**

2020

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
Resumen	4
1. Introducción	5
2. Problema de Investigación	11
3. Pregunta de Investigación	13
4. Marco Teórico	14
5. Objetivos	16
5.1 Objetivo General	16
5.2 Objetivos Específicos	16
6. Metodología	17
7. Resultados	21
7.1 Características basales de la población sujeto de estudio	21
7.2 Análisis de asociaciones estadísticas en la población sujeto de estudio	24
7.3 Análisis de subgrupos de los pacientes a quienes se les realizó estudios por imagen	28
8. Discusión	33
9. Conclusiones	35
10. Bibliografía	36

Tabla de Contenido de Tablas

Tabla 1. Descripción de las características demográficas de los pacientes	21
Tabla 2. Descripción de las características clínicas de los pacientes	23
Tabla 3. Asociación entre los hallazgos clínicos y la condición final de los pacientes	25
Tabla 4. Asociación entre los hallazgos clínicos y la recaída de los pacientes	26
Tabla 5. Asociación entre algunas condiciones clínicas y el estadio por imagen	27
Tabla 6. Medidas descriptivas del número de visitas por paciente de acuerdo con el	

diagnóstico del melanoma	27
Tabla 7. Resumen del número de exámenes por imágenes realizado a cada paciente	29
Tabla 8. Asociación de la realización de exámenes con el estadio por imagen de los pacientes	30
Tabla 9. Asociación de la realización de exámenes con el estadio por imagen de los pacientes.	31
Tabla 10. Concordancia entre el diagnóstico por imagen con información clínica y patológica	32

Tabla de Contenido de Gráficos

Gráfico 1. Distribución de frecuencias de la edad de los pacientes	21
Gráfico 2. Distribución de los tipos de melanoma identificados en los pacientes	22
Gráfico 3. Distribución de los procedimientos de imagenología diagnóstica realizados a los pacientes.	24
Gráfico 4. Distribución del número de visitas por paciente de acuerdo con el tipo de melanoma	28
Gráfico 5. Resumen de los exámenes por imágenes realizados	28
Gráfico 6. Resumen de los resultados de las pruebas por imagen según examen	29

Anexos

Protocolo de Investigación (archivo adjunto)

Aprobación del protocolo por el Comité de Ética y Protocolos Institucionales (CEPI) (archivo adjunto)

Resumen del protocolo (archivo adjunto)

Operacionalización de variables (archivo adjunto)

Formulario electrónico de recolección de datos (archivo adjunto)

Base de datos (archivo adjunto)

RESUMEN

El melanoma maligno se define como una proliferación neoplásica, que se origina a nivel de los melanocitos y puede ser altamente invasiva por su gran capacidad de generar metástasis.

A los pacientes con sospecha de melanoma, el diagnóstico se logra a través de la historia clínica y posteriormente con la realización de una biopsia de la lesión, en donde se analiza el material histopatológico confirmando el diagnóstico.

Para la estadificación inicial en estadios localizados, usualmente los equipos médicos solicitan en la mayoría de casos estudios por imágenes tales como: radiografías, ecografías, tomografías, resonancias y tomografías por emisión de positrones (PET- TC) lo anterior, con el propósito de buscar metástasis a distancia y modificar la conducta diagnóstica, terapéutica y con ello, el pronóstico de la enfermedad.

En la práctica médica, el rol de las imágenes diagnósticas en la estadificación inicial de pacientes con melanoma localizado no está claro, debido a que las guías universalmente aceptadas hasta la fecha, como las del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sugieren que a los estadios I y II no se les solicite estudios de estadificación por imagen.

Lastimosamente, cada centro hospitalario y grupo de profesionales que atienden este tipo de pacientes, deciden solicitar ayudas radiológicas de acuerdo con su experiencia, sin tener en cuenta la evidencia científica existente.

En esta perspectiva, se observa que las solicitudes de imágenes diagnósticas sean diametralmente opuestas entre paciente y paciente; sin desconocer que, pueden tener similitudes en las variables clínicas e histopatológicas.

Por lo anterior, se realiza un estudio de cohorte retrospectivo, para demostrar la poca utilidad de las imágenes diagnósticas en la estadificación inicial de los pacientes con melanoma localizado. (Estadios I y II).

PALABRAS CLAVE: melanoma, estadificación inicial, impacto, estudios por imagen.

1. INTRODUCCIÓN

El melanoma maligno se define como una proliferación neoplásica, con origen a nivel de los melanocitos y altamente invasivo por su capacidad de generar metástasis, que afecta con mayor frecuencia la piel y la mucosa.^{1,12} Algunos autores lo catalogan como el tercer cáncer más común en adolescentes y adultos jóvenes, que oscilan entre los 15 a 39 años de edad.^{1,12}

Según el GLOBOCAN, para el año 2018 se reportaron a nivel mundial 287.723 nuevos casos de melanoma; es decir, 3.8 casos por cada 100.000 habitantes. El país con mayor incidencia de melanoma fue Australia, con 57.6 nuevos casos por cada 100.000 habitantes, mientras que, Estados Unidos presentaba 21.9 casos por cada 100.000 habitantes; a su vez, Argentina informó 1.703 recientes hallazgos, con una tasa de 3.8 por cada 100.000 habitantes.²⁰

Existen diferentes factores que contribuyen al desarrollo del melanoma, entre ellos están: tipo de piel, número de nevos preexistentes y atípicos, componentes genéticos, exposición a rayos ultravioleta, causas inmunológicas y antecedentes familiares.³

El melanoma se clasifica en cuatro tipos principales:

- 1. Melanoma lentigo maligno: es asintomático y de muy buen pronóstico corresponde al 5 - 8% de los melanomas; compromete a personas de edades avanzadas (60 - 70 años) y se localiza preferencialmente en las áreas expuestas de la cara, con un relevante fotodaño.²¹

Este melanoma se presenta como una mácula pardusca, redondeada u oval que aumenta excéntricamente de tamaño en forma muy lenta (5 a 10 años), hasta adquirir grandes dimensiones (5 a 7 cm de diámetro), con distintas tonalidades pardo-negruzcas y contornos policíclicos poco definidos, lo que delimita la visual de la lesión. En otras palabras, se reconoce al “lentigo maligno de Hutchinson” (o “melanosis precancerosa de Dubreuilh”) como un melanoma lentigo maligno in situ.²¹

- 2. Melanoma extensivo superficial: es de crecimiento relativamente lento y pronóstico intermedio, en comparación con otros tipos de melanomas cutáneos;²¹ corresponde al 54 - 70% de los melanomas, con mayor presencia en la edad media de la vida (40 – 50 años), puede localizarse comúnmente en la espalda de los hombres y en las extremidades inferiores de las mujeres.²¹

La lesión es ligeramente sobreelevada, asimétrica, de 2 a 3 cm, con límites irregulares por la presencia de muescas (indentaciones) y superficie con tonalidades que oscilan entre el castaño y el negro, con matices de gris, azul y rosado. Es la forma más frecuente para observar nuevos melanocíticos, con una considerable tendencia a expresar fenómenos de regresión parcial.

- 3. Melanoma acrolentiginoso (o acromuco-lentiginoso): es de crecimiento intermedio y de pronóstico malo; corresponde al 6 - 10% de los melanomas en la raza blanca (más frecuente en las razas amarilla y negra), afecta mayormente a la sexta década de la vida y se presenta en palmas, plantas, falanges terminales y mucosas (bucal, anal y genital) como una mácula con distintas tonalidades de negro, de contornos irregulares poco definidos.²¹

El melanoma del aparato ungueal, generalmente se pronuncia clínicamente en su fase temprana como una tenue pigmentación pardo-negrucza en la piel periungueal proximal (signo de Hutchinson), también se presenta como una mancha negra lineal a lo largo de la lámina ungueal (melanoniquia longitudinal). En estos tres subtipos, cuando el melanoma pasa del estado de crecimiento horizontal a la fase vertical, el área comprometida, se sobre eleva, la superficie se alisa (pierde el cuadrulado normal de la piel) y por lo general adquiere un color negro intenso.²¹

- 4. Melanoma nodular: es de rápido crecimiento invasivo y de muy mal pronóstico; corresponde al 15 - 27% de los melanomas, compromete a personas entre los 50 y 60 años, con mayor frecuencia a los varones. Generalmente, se localiza en: la cabeza, el cuello y el tronco. Es un tumor saliente, redondeado, de 1 a 3 cm de diámetro, con superficie lisa, de color negro y con tendencia a ulcerarse y a sangrar, en un mínimo porcentaje puede presentar tonalidades claras (melanoma amelanótico).²¹

Existen otras formas menos frecuentes de melanoma, entre ellas están:

- Melanoma de mucosas: puede localizarse a nivel de la mucosa genital, oral, tubo digestivo o conjuntiva ocular. Puede tener una fase de crecimiento radial o pagetoide semejante a la del melanoma de crecimiento superficial.^{1,2,12,13,14}
- Melanoma desmoplásico: es una variante clínico-patológica poco frecuente, se presenta como una lesión banal, que posteriormente desarrolla un tumor profundo, fibroso, con predominio de células fusiformes, tiende a las recidivas locales múltiples, con gran capacidad de infiltración local y desarrollo de metástasis.^{1,2,12,13,14}
- Melanoma ocular: supone menos del 5% de los melanomas y no parece guardar relación con la exposición solar, consigue afectar a la coroides, el cuerpo ciliar y, raramente, al iris. El patrón de mutaciones de estos melanomas difiere de los cutáneos o mucosos, con una mortalidad elevada por la tendencia a la diseminación, especialmente hepática.^{1,2,12,13,14}

Existen otras formas menos frecuentes de melanoma, entre ellas están:

- Melanoma de mucosas: logra localizarse a nivel de la mucosa genital, oral, tubo digestivo o conjuntiva ocular. Puede tener una fase de crecimiento radial o pagetoide semejante a la del melanoma de crecimiento superficial.^{1,2,12,13,14}
- Melanoma desmoplásico: es una variante clínico-patológica poco frecuente, clínicamente se presenta como una lesión banal, que posteriormente desarrolla un tumor profundo, fibroso, con predominio de células fusiformes, tiende a las recidivas locales múltiples, con gran capacidad de infiltración local y desarrollo de metástasis.^{1,2,12,13,14}
- Melanoma ocular: supone menos del 5% de los melanomas y no parece guardar relación con la exposición solar, consigue afectar a la coroides, el cuerpo ciliar y, raramente, al iris. El patrón de mutaciones de estos melanomas difiere de los cutáneos o mucosos, con una mortalidad elevada por la tendencia a la diseminación, especialmente hepática.^{1,2,12,13,14}

Existen otras variantes clínicas poco frecuentes de observar, como: la forma mínima (o melanoma de inicio), el melanoma amelanótico, el melanoma polipoideo (o pedunculado), el melanoma verrugoso (de novo), el melanocitoma epiteliode pigmentado, el melanoma “tipo animal”, entre otros.²¹

El diagnóstico clínico de melanoma se basa en el reconocimiento de sus características clínicas, es decir, identificar la transformación de un nevus preexistente, aunque hay reportes de la aparición de melanomas en piel sana, otras de crecimiento asimétrico, de bordes imprecisos y coloración abigarrada con zonas negras y unas menos pigmentadas azuladas, que representan áreas de regresión.

La utilización sistemática de los criterios clínicos resumidos en el acrónimo ABCD (A: Asimetría; B: bordes irregulares; C: coloración heterogénea; D: diámetro mayor de 6mm) resulta útil para discriminar entre las lesiones benignas y aquellas en las que concurre un grado de sospecha.^{1,2,12,13,14}

Cuando existen nevus previos, la observación en las alteraciones puede alertar la existencia de melanoma. Los cambios iniciales se evidencian en la coloración, prurito, aumento de tamaño y desarrollo de satélites. En lesiones más evolucionadas, se mira la aparición de hemorragia y/o ulceración.^{1,2,12,13,14}

Además del examen clínico, la realización de la dermatoscopia ya sea a través de dispositivos de aumento o el análisis digital computarizado de las lesiones pigmentadas, aumenta la sensibilidad en el diagnóstico de sospechosas de melanoma.^{1,2,12,13,14}

Cuando existe la sospecha de melanoma en una lesión cutánea, la técnica recomendada para el diagnóstico es la realización del estudio histológico mediante la práctica de una biopsia excisional, con un margen de piel sana.^{1,2,12,13,14}

El método para estadificar el melanoma se basa principalmente en el grosor del tumor y que el cáncer se haya diseminado hasta los ganglios linfáticos u otras partes del cuerpo.^{1,2} Una vez confirmado el diagnóstico de melanoma, el paciente es sometido a un examen físico general, que incluye a su vez, una evaluación dermatológica con estudios de extensión pertinentes, para lograr estadificarlo de acuerdo con las características clínico patológicas.^{1,2,12,13,14}

El estudio anatómo-patológico de la lesión primaria y las exploraciones complementarias, lleva a la clasificación por estadios como paso previo a la planificación terapéutica. El índice de Breslow mide el crecimiento vertical del melanoma (T: tamaño).

Las exploraciones complementarias, valoran la afectación ganglionar (N) y las metástasis a distancia (M); con todo ello, se confecciona la estadificación bajo las directrices Americanas del año 2017 AJCC/UICC (*American Joint Cancer Comision*). En síntesis, habla de la localización de los estadios de la siguiente manera: el estadio I y II, enfermedad ganglionar en el estadio III y enfermedad a distancia en el estadio IV.^{1,2}

Los estadios dependen de las características histológicas del tumor y se clasifican en:

- Estadio 0: melanoma in situ.
- Estadio IA: grosor de 0,8 mm o menos, no ulcerado.
- Estadios IB: grosor de 0,8 mm o menos, con ulceración, grosor de 0,8 mm a 1mm, con o sin ulceración y un grosor de 1mm a 2mm sin ulceración.
- Estadios IIA: grosor de 1mm a 2mm con ulceración y un grosor de 2mm a 4mm sin ulceración.
- Estadios IIB: grosor de 2mm a 4mm con ulceración y un grosor mayor a 4mm con o sin ulceración.
- Estadio III: ganglios positivos y/o enfermedad en tránsito.
- Etapa IV: metástasis a distancia^{1,2,12}

Se usan diferentes pruebas y procedimientos en la estadificación, entre ellas están:

1. La historia clínica: su importancia radica en la detallada anamnesis próxima y remota, que incluye los antecedentes personales y familiares bien caracterizados, con una ordenada y exhaustiva exploración física, para obtener un alto porcentaje en el diagnóstico de esta enfermedad.^{1,2}
2. El mapeo de ganglios linfáticos y biopsia de ganglio linfático centinela: es un procedimiento donde se inyecta una sustancia radiactiva cerca del tumor, que se desplaza a través de los conductos linfáticos hasta el ganglio o los ganglios linfáticos

centinela (el primer ganglio o ganglios linfáticos hasta donde es probable que el cáncer se haya diseminado).

En este mapeo, el cirujano extrae solo aquellos ganglios marcados con la sustancia radiactiva para que un patólogo a través del microscopio observe una muestra del tejido y determinar la existencia de células cancerosas, para así descartar la extirpación de otros ganglios.^{1,2,16}

3. La ecografía es un procedimiento por imágenes empleado para evaluar el compromiso de ganglios regionales, especialmente en pacientes con estadio II en los cuales no se realizó el estudio del ganglio centinela, también, es un método utilizado para identificar el sitio de la biopsia de estos ganglios.²¹

Cabe resaltar que, la ecografía depende del equipo con el que cuenta y del entrenamiento del especialista. Es decir, el ultrasonido con transductores de alta frecuencia permite detallar el tamaño del ganglio y su estructura ecogénica, a su vez, la indemnidad en la cápsula y la arquitectura del hilio pueden ser tipificadas que requieren de un operador experimentado.²¹

4. La estadificación con tomografías computadas (TAC) es recomendable de acuerdo con la localización del tumor primario, el compromiso ganglionar y la presencia de síntomas específicos. Lo anterior incluye el estudio del SNC, especialmente si el paciente está con signos o síntomas neurológicos, o en otros casos va a ser tratado con regímenes como IL2 o Ipilimumab.^{10,21}

5. El rol del PET-TC en la estadificación y seguimiento del melanoma, (actualmente con los aportes suministrados está en investigación). Si bien esta modalidad ha demostrado mayor sensibilidad y especificidad que el PET o la TAC aislados, su uso en el rastreo de los pacientes no ha señalado un impacto favorable en su evolución.^{17,21}

Un escenario donde podría ser particularmente útil PET/TAC, es cuando se considera el rescate quirúrgico de pacientes con enfermedad a distancia, ya que el hallazgo de otras lesiones podría cambiar la conducta propuesta.^{17,21}

6. La resonancia magnética (RM) es más sensible que la TAC para la detección de metástasis; sobre todo, cuando hay compromiso del sistema nervioso central (SNC).^{10,21}

7. En cuanto a los análisis de sangre: tenemos que la lactato-deshidrogenasa (LDH) se relaciona con la carga tumoral en los estadios avanzados y su elevación se manifiesta como un factor pronóstico desfavorable.^{1,2,18}

En conclusión, a los pacientes con sospecha de melanoma, el diagnóstico definitivo se logra con una detallada historia clínica y posteriormente con la biopsia de la lesión.^{1,2}

Con la presencia de melanomas gruesos, factores histopatológicos de mal pronóstico y compromiso ganglionar; usualmente los diferentes equipos médicos solicitan estudios por imágenes, como: radiografías, ecografías, tomografías, resonancias y tomografías por emisión de positrones (PET- TC); con el propósito de buscar metástasis a distancia, donde los hallazgos modifiquen la conducta terapéutica y por ende el pronóstico de la enfermedad en estadios localizados.^{1,2,12,13,14}

Actualmente, hay una controversia frente a la utilidad de los estudios por imagen para la estadificación inicial de los pacientes con melanoma localizado, si bien, las guías internacionales mundialmente aceptadas como las del NCCN, recomiendan no solicitar estudios por imagen en este tipo de pacientes; en la práctica, muchos equipos multidisciplinarios que atienden estas patologías, hacen totalmente lo contrario ante la escasa aparición de metástasis en estos estadios. Además, hay reportes de una alta frecuencia de hallazgos de falsos positivos que llevan a realizar prácticas invasivas en perjuicio de los pacientes y del sistema de salud.^{4,9,18,19}

Teniendo en cuenta la relevancia de los estudios por imagen dentro de los protocolos para llevar a cabo la estadificación de los pacientes con melanoma, se busca determinar el impacto que tienen dichos estudios en la estadificación inicial del paciente con melanoma localizado y las implicaciones con respecto al pronóstico y tratamiento.

Los resultados del estudio, aportan información relevante para la instauración de nuevos algoritmos de diagnóstico de melanoma. En otras palabras, hay un beneficio ostensible tanto para el paciente que padecen la enfermedad, como para la entidad de salud ya que involucraría una disminución significativa en los costos para el sistema.

2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

El melanoma es una proliferación neoplásica maligna de origen melanocítico, con gran potencial para generar metástasis. Aparece con mayor frecuencia en la piel y las mucosas. El 85 % se diagnostica en estadios localizados es decir en estadios I y II, el 10% en estadio III y el 5% en estadio IV.^{1,2,12}

En la práctica asistencial, el melanoma se confirma con el estudio histopatológico del tumor.^{1,2}

Esta neoplasia, representa un significativo problema de salud pública debido al continuo incremento en su incidencia.² Para ejemplificar el asunto, en Estados Unidos en el año 2014, el número de casos nuevos data en 76.100 y en cuanto al total de fallecimientos fue de 9.710.²

Esta enfermedad se incrementa más rápido que otras patologías oncológicas.³ ya que afecta a hombres como en mujeres.²

A raíz de ciertas variables obtenidas en la patología como: el índice de Breslow, la invasión linfovascular, la mitosis, la regresión, entre otras; es necesario realizar imágenes diagnósticas para completar la estadificación y posteriormente el tratamiento de la neoplasia.^{1,2}

El melanoma es uno de los pocos tumores que se puede diagnosticar con un alto grado de certeza en sus estadios iniciales, a través del examen físico y el resultado histopatológico.^{1,2,3}

Se han realizado múltiples trabajos que demuestran la falta de beneficio clínico de los estudios por imágenes para la estadificación inicial en estadios tempranos la enfermedad.^{4,9,10,11}

En este sentido, en la práctica, tanto oncólogos, dermatólogos y cirujanos solicitan complejos estudios por imagen; con el fin de descartar metástasis a distancia.^{4,9}

A causa de la práctica rutinaria, hay un escaso rédito diagnóstico entre los estudios de extensión con verdaderos hallazgos positivos alrededor del 0.2% y el porcentaje de falsos positivos cerca del 18%; lo anterior lleva a la realización de prácticas fútiles e invasivas.^{4,9,10,11,15,17,18,19}

La realización de estudios innecesarios da lugar a un enorme problema de salud pública a causa de los costos que genera al sistema de salud.^{4,9,10}

De la misma manera, no se puede desconocer los efectos deletéreos de este tipo de estudios hacia los pacientes ya que están sujetos a recibir grandes dosis de irradiación.^{4,9,10}

Los resultados de los estudios por imagen en estadios tempranos hace que los pacientes y familiares generen falsas expectativas. En ocasiones estos estudios no producen ningún impacto en el pronóstico de la enfermedad.^{4,9,10}

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el impacto de los estudios de diagnóstico por imagen, para la estadificación inicial de los pacientes con melanoma localizado?

4. MARCO TEÓRICO

El melanoma es un tumor maligno de estirpe melanocítica, con alta probabilidad de producir metástasis. Se origina en la piel, las mucosas y con menor frecuencia en los ojos, el SNC, el mesenterio y el oído interno.^{1,2,12} La mayoría de los pacientes son diagnosticados en estadios I y II, con localización en la piel y sin compromiso ganglionar.^{1,2,12}

Igualmente, el melanoma cutáneo ha incrementado su incidencia en las últimas décadas, la mayoría de los pacientes son diagnosticados en estadios I y II, especialmente en la población de raza blanca. Este tipo de cáncer es el responsable de casi el 90% de las muertes producidas por los tumores cutáneos malignos.^{3,20}

El origen de este melanoma es multifactorial, en el que la exposición solar intensa de tipo intermitente es la causa desencadenante más incriminada.^{1,2,12,13} Es de los pocos tumores en oncología que se puede identificar con un alto grado de certeza a través del examen físico y corroborar la heterogeneidad de la lesión por medio de la dermatoscopia.^{1,12}

Asimismo, es importante resaltar que los propios pacientes en más del 80% son los que detectan las lesiones primarias.^{1,12}

El melanoma es una neoplasia que recae con mayor frecuencia en la piel y los ganglios linfáticos, que con un buen auto examen, los pacientes logran detectar la aparición de nuevas lesiones.^{5,6,7,8}

Luego del diagnóstico clínico e histopatológico, se solicita numerosos estudios de imagen como: radiografías, ecografías, tomografías, y PET-TC con el fin de descartar metástasis a distancia, cuya presencia eventualmente puede cambiar la conducta terapéutica.^{4,9,10,11,15,17,18,19}

Fundamentalmente los estudios se solicitan en primera instancia por el desconocimiento médico y en segundo lugar por la insistencia de parte del paciente y sus familiares. Sin embargo, la detección de enfermedad metastásica a distancia es menor que la tasa de falsos positivos.^{4,9,10,11,15,17,18,19}

La extirpación quirúrgica temprana del tumor primario es el tratamiento "Gold standard" y es mandatorio en el pronóstico del paciente.^{1,2,12}

De la correlación clínico-patológica del tumor y de distintos aspectos inherentes al paciente, surgen las características de la extirpación para el caso particular, como los márgenes quirúrgicos, la realización o no de mapeo linfático y del estudio de ganglio centinela.¹⁶

En esta línea, existen varias investigaciones con hallazgos de metástasis a distancia en pacientes en estadios tempranos de melanoma que oscilan entre 0% y 1,3%.^{4,9,10}

Actualmente, las guías de manejo de pacientes con melanoma no recomiendan realizar estudios de extensión en estadios tempranos, aun así, en la práctica médica se solicitan numerosos exámenes frente al tema en cuestión.^{1,2,12}

Lo anterior se da por la falta de información bibliográfica por parte de los médicos tratantes y el temor que genera la posibilidad de omitir estudios que eventualmente detecten metástasis a distancia que ocasionen un cambio en la conducta y el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad.^{1,2,12}

Los hallazgos falsos positivos se encuentran entre el 7 y el 15% contra un 0 a 0,2% de localización de metástasis.^{4,9,10}

Yancovitz y sus colaboradores en 2007, realizaron un total de 344 estudios de imágenes en 158 pacientes con melanoma estadios I y II (131 radiografías de tórax, 57 tomografías (TC) de tórax, abdomen, pelvis, 57 TC de encéfalo y 42 PET-TC. De estos estudios, sólo 1 PET-TC presentó metástasis ocultas (0,3%).⁴

En 2009, en el trabajo publicado por Sawyer y colaboradores, se practicaron un total de 488 tomografías (TC) en 132 pacientes con melanoma estadio II. A su vez, se realizaron TC de tórax, abdomen y pelvis en los 132 sujetos, y TC de cabeza y cuello en 102 de ellos. En los estudios de imágenes se hallaron 5 pacientes con metástasis, de los cuales 4 presentaban síntomas, por lo cual los estudios de extensión sólo evidenciaron metástasis ocultas en 1 de los 132, es decir que la realización de la TC sólo cambió la conducta en el 0,7% de los mismos. El estudio obtuvo un 9,8% de hallazgos falsos positivos. Las TC no deben ser aplicadas para hallar metástasis ocultas, sino sólo en pacientes que presenten signos o síntomas de enfermedad a distancia.⁹

En 2012 Orfanotis y colaboradores, publicaron su trabajo sobre hallazgos tomográficos en pacientes con melanoma estadio IIB y IIC. De 172 pacientes, 130 fueron sometidos a TC, 75 al momento del diagnóstico y 82 en el seguimiento (en total 269 tomografías realizadas). Se detectó 1 paciente con metástasis oculta en ganglios linfáticos mediastinales y 1 hallazgo falso positivo en la TC iniciales. En las TC de seguimiento, encontraron a 32 pacientes con metástasis, de los cuales 30 presentaba síntomas relacionados, durante el seguimiento, sólo 2 TC descubrieron metástasis ocultas.¹⁰

En el trabajo publicado por Haddad y colaboradores, en 2013 se evaluaron 216 pacientes con melanoma estadio I y 330 estadio II (total 546 pacientes). De éstos, en 409 pacientes se indicaron estudios de imágenes: 383 radiografías de tórax, 43 TC de tórax, 34 TC de abdomen y pelvis, 2 TC de encéfalo, 4 TC de cuello, 21 resonancias magnéticas, y 25 PET-TC. En 5 de los estudios solicitados se observaron imágenes patológicas, de los cuales el 100% resultó ser falsos positivos.¹¹

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar el impacto de los estudios de diagnóstico por imagen sobre la estadificación inicial de los pacientes con melanoma localizado.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar demográficamente los pacientes atendidos con diagnóstico de melanoma localizado.
- Describir características clínico-patológicas de los pacientes atendidos con diagnóstico de melanoma localizado.
- Determinar la frecuencia de hallazgos en los estudios de estadificación por imagen.
- Estimar la frecuencia de metástasis evidenciadas en estudios por imagen.
- Determinar la frecuencia de cambios en el estadio inicial por la presencia de hallazgos en los estudios de estadificación por imagen.

6. METODOLOGÍA

Diseño

Cohorte Retrospectiva.

Ámbito

Consultorios externos, Servicio de Dermatología , Hospital Italiano de Buenos Aires.

Temporalidad

Se revisaron las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de melanoma localizado, atendidos durante un periodo de 6 años, entre el 01/01/2009 hasta el 31/12/2014.

Población

Se estudió 403 pacientes adultos atendidos en el hospital Italiano de Buenos Aires con diagnóstico de melanoma localizado con un seguimiento mínimo de 6 meses.

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años.

Pacientes con diagnóstico de Melanoma localizado estadio I y II.

Seguimiento de 6 meses en el Hospital Italiano de Buenos Aires.

Criterios de exclusión

Pacientes con otra neoplasia al momento del diagnóstico.

Estadios III y IV de inicio.

Variables a evaluar

Se realizó una revisión completa de la historia clínica, y se indagó sobre: motivo de la consulta, enfermedad actual, antecedentes personales, examen físico, diagnóstico, análisis, plan de manejo, los exámenes realizados tanto de imágenes como de patología.

Presencia de metástasis en estudios de imágenes: variable dicotómica: si/no. Se definirá la presencia de metástasis en las siguientes imágenes:

- Presencia de metástasis en las radiografías: variable dicotómica: si/no
- Presencia de metástasis en las ecografías: variable dicotómica: si/no
- Presencia de metástasis en las tomografías: variable dicotómica: si/no
- Presencia de metástasis en las resonancias: variable dicotómica: si/no
- Presencia de metástasis en los PET – TC: variable dicotómica: si/no

Presencia de hallazgos no metastásicos en estudios de imágenes: variable dicotómica: si/no. Se definirá la presencia de hallazgos no metastásicos en las siguientes imágenes:

- Presencia de hallazgos no metastásicos en las radiografías: variable dicotómica: si/no

- Presencia de hallazgos no metastásicos en las ecografías: variable dicotómica: si/no
- Presencia de hallazgos no metastásicos en las tomografías: variable dicotómica: si/no
- Presencia de hallazgos no metastásicos en las resonancias: variable dicotómica: si/no
- Presencia de hallazgos no metastásicos en los PET - TC variable dicotómica: si/no
- Cantidad de los estudios de laboratorio realizados: variable cuantitativa discreta 0-50.
- Cantidad de los estudios de imágenes realizados: radiografías, ecografías, tomografías, resonancias y PET - TC: variable cuantitativa discreta 0-50.

Clínicas:

- Edad: en años al momento de la incorporación al estudio.
- Sexo: 0: femenino 1: masculino
- Estadio: 1 a 4
- Localización de las lesiones: lugar anatómico de las lesiones.

Histopatológicas:

- Mitosis por campo: presencia de mitosis mayor o menor a 1mm².
- Índice de Breslow: grado de infiltración en milímetros.
- Nivel de Clark: grado de compromiso de las capas de la piel de 1 a 5.
- Regresión: 0: sin regresión 1: con regresión
- Tipo de Crecimiento: 0: horizontal 1: vertical
- Presencia de ulceración: 0 sin ulceración 1: con ulceración

Moleculares:

- Presencia o ausencia de mutaciones en los genes BRAF, C-KIT Y N-RAS.

Terapéutica:

- Cambios de conducta terapéutica por la presencia de hallazgos en los estudios de estadificación por imagen: variable dicotómica: si/no

Evolución

- Recaída variable dicotómica: si/no
- Estado de vida variable dicotómica: vivo/muerto

Estadio Clínico Patológico

Hace referencia al estadio del tumor al momento del diagnóstico; en donde se utilizó únicamente la historia clínica y el resultado de la patología, sin tener en cuenta los estudios por imagen ni el ganglio centinela. Se colocó el estadio del TNM de acuerdo con las características clínicas y patológicas de la siguiente manera: Estadio 1: Tumor Localizado sin compromiso ganglionar Estadio 2: Tumor Localizado con mayor

profundidad sin compromiso ganglionar local Estadio 3: Localmente avanzado con compromiso ganglionar Estadio 4: Diseminado.

Estadio por Imágenes

Hace referencia al estadio del tumor al momento del diagnóstico con la ayuda de imágenes. Se realizó la estadificación de acuerdo con el TNM, el cual tiene en cuenta las características clínicas, patológicas y por imágenes, de la siguiente manera: Estadio 1: Tumor Localizado sin compromiso ganglionar Estadio 2: Tumor Localizado con mayor profundidad sin compromiso ganglionar local Estadio 3: Localmente avanzado con compromiso ganglionar Estadio 4: Diseminado.

Muestreo y cálculo muestral

Se efectuó un muestreo consecutivo que incluyó a la totalidad de los pacientes que acudieron al Hospital Italiano de Buenos Aires, quienes cumplieron con los criterios de inclusión, debido a esto no se realizó un cálculo muestral.

Análisis estadístico

Estadística descriptiva

Las variables cuantitativas se presentaron como media con su desviación estándar o mediana con el intervalo intercuartílico; estas se resumieron en frecuencias absolutas y relativas que se presentaron en tablas de frecuencia, gráficos de barras y de pastel.

Estadística bivariada

Se evaluó la asociación entre las variables cualitativas mediante la prueba Chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher; dependiendo del porcentaje de celdas en la tabla de contingencia con frecuencias esperadas menores de 5. Se empleó como variables dependientes la condición final de los pacientes (vivo, muerto), la recaída y estadio del melanoma según estudios por imagen.

La asociación entre el número visitas que realizaron los pacientes al hospital y el tipo de melanoma a través de la prueba de Kruskal - Wallis, fue evaluada detalladamente. En todos los casos anteriormente descritos, se consideró un valor estadísticamente significativo de $p < 0,05$.

Para la evaluación de la utilidad de las imágenes diagnósticas en la estadificación inicial de los pacientes con melanoma, se tuvo en cuenta, el subgrupo con los registros de pacientes que tenían al menos un estudio por imagen. Para evaluar la concordancia entre los dos tipos de estadificación, se contempló emplear el índice kappa de Cohen pero no fue necesario, dado que se logró identificar una concordancia perfecta entre la estadificación clínico patológica y la estadificación empleando los resultados de las imágenes. Estos resultados se expusieron en una tabla de contingencia.

Para la disposición y depuración de las bases de datos se empleó Microsoft Office Excel 2016 y el análisis estadístico, con la ayuda del software de libre distribución R, versión 3.6.1, de las librerías tableone y MASS.

Consideraciones Éticas

El presente trabajo de investigación se presentó al Comité de Ética y Protocolos Institucionales (CEPI) del Hospital Italiano de Buenos Aires.

El estudio se llevó a cabo en total acuerdo con la normatividad nacional e internacional vigente: declaración de Helsinki.

Fue un estudio de cohorte retrospectivo que no implicó ningún riesgo adicional para el paciente. En primer lugar, se realizó la evaluación clínica por médicos especialistas en dermatología y oncología clínica de los pacientes con diagnóstico de melanoma. De la misma manera, se corroboró el diagnóstico de melanoma previa revisión del informe del estudio histopatológico e inmunohistoquímica de los pacientes candidatos a incluir en el protocolo.

Todos los datos del estudio fueron tratados con máxima confidencialidad, con acceso restringido, solo para el personal autorizado a los fines de la investigación, de acuerdo con, la normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326, Ley de Habeas Data.

El hospital y El Instituto Universitario Del Hospital Italiano de Buenos Aires están informados del trabajo de investigación.

Financiamiento

Al ser una investigación de carácter observacional no requirió financiamiento por parte del investigador.

7. RESULTADOS

7.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN SUJETO DE ESTUDIO

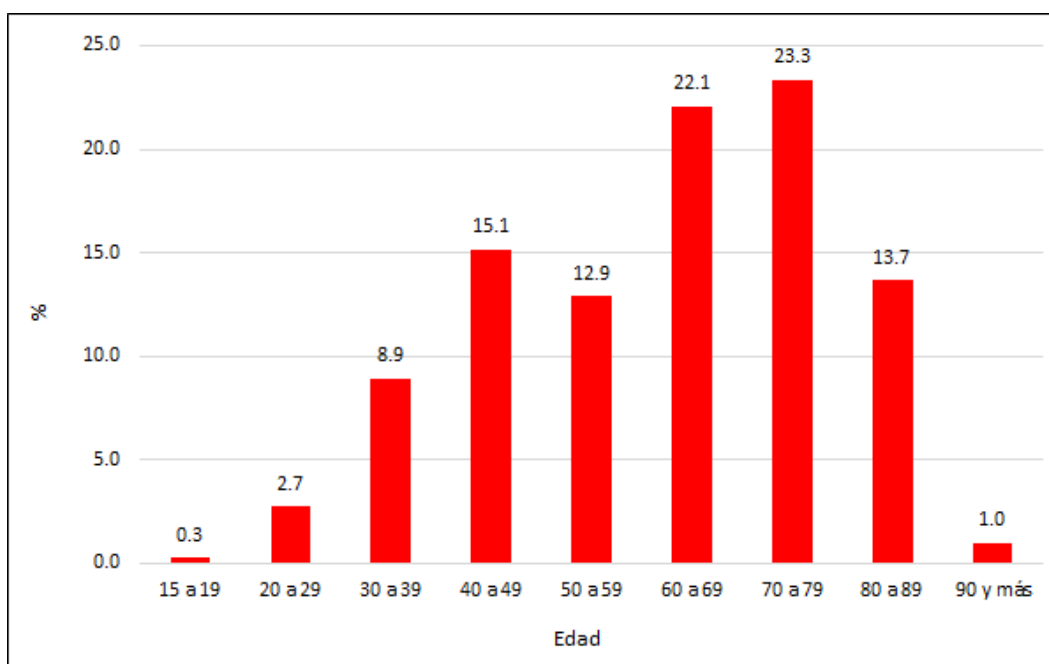
Se estudiaron 403 historias clínicas, correspondientes a igual número de pacientes con melanoma. 212 de ellos eran hombres (52,61%) y 191 mujeres (47,39), estos resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Descripción de las características demográficas de los pacientes.

Variable	Categoría	n	%
	Total	403	100,0
Sexo	Mujer	191	47,39
	Hombre	212	52,61

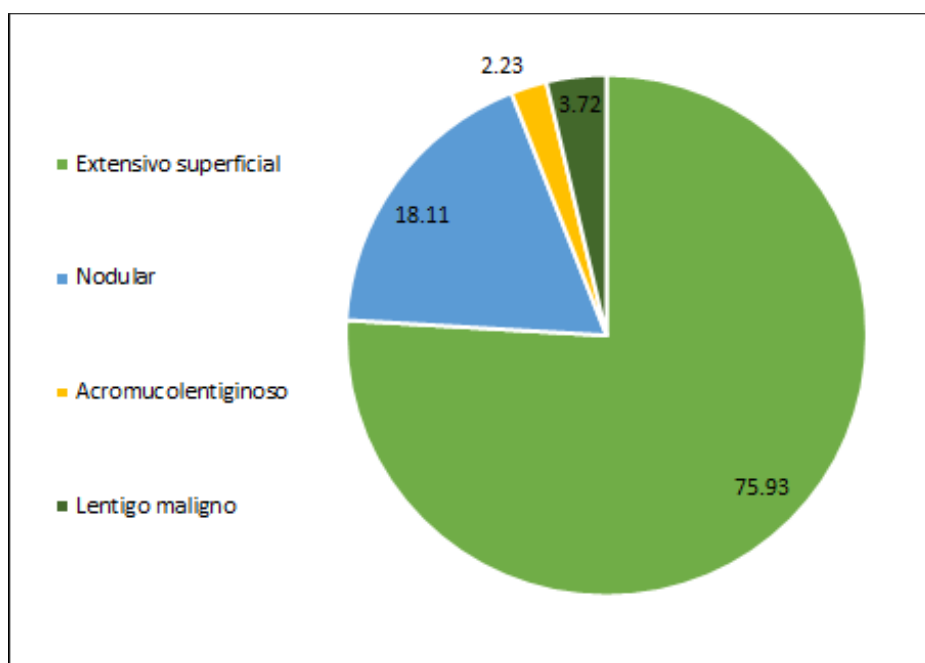
Los pacientes estudiados presentaron principalmente edades entre los 60 y 80 años (45,1%), en menor participación menores de 30 años (2,9%) y un mínimo porcentaje de mayores de 90 años (0,99%)

Gráfico 1. Distribución de frecuencias de la edad de los pacientes.



El tipo de melanoma más frecuente en los pacientes fue el extensivo superficial (75,9%), seguido por el nodular presente en 73 pacientes (18,11%), con menor frecuencia se identificaron melanomas de tipo lentigo maligno (3,72%) y acromucolentiginoso (2,23%). (Ver gráfico 2)

Gráfico 2. Distribución de los tipos de melanoma identificados en los pacientes.



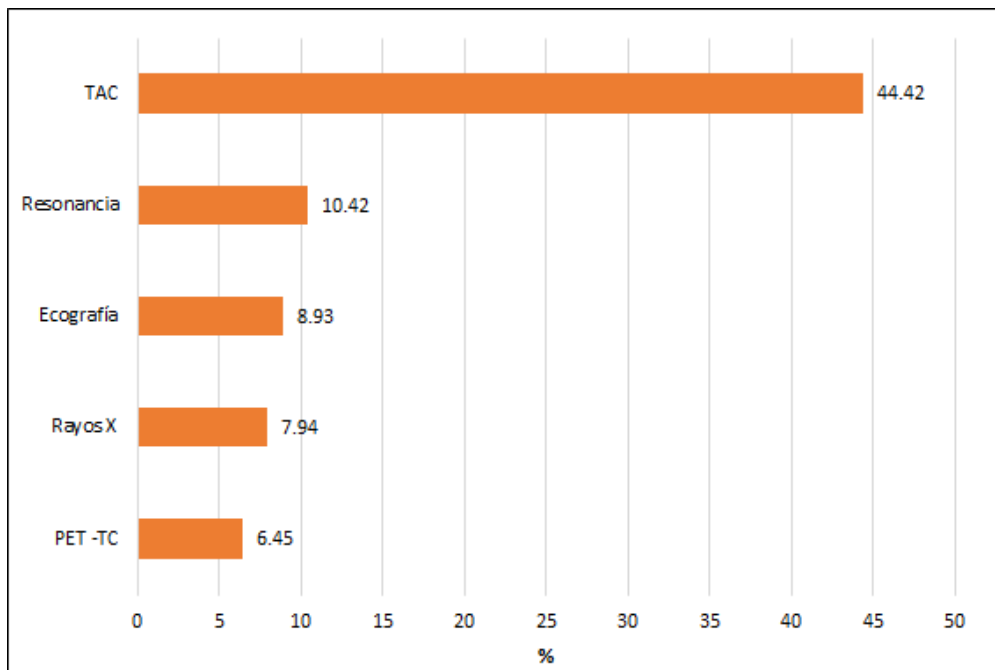
El hallazgo clínico que más se repitió fueron los factores histopatológicos de mal pronóstico (34,24%), seguido por el índice de Breslow mayor a 1 (29,78%), el antecedente nevo displásico (22,58%), la mitosis (20,84%), la ulceración (10,92%) y la regresión (10,17%) en contraste; las características desmoplásicas (1,74%), la invasión perineural (1,24%) y el B-RAF (0,74%) fueron los hallazgos menos frecuentes. Los resultados del nivel de Clark fueron principalmente 1 (38,2%) y 3 (31,76%); el 3,23% de los pacientes estudiados fallecieron y el 98,01% se encontraba asintomático al momento del diagnóstico. El 10,7% de los pacientes sufrió una recaída que tuvo una duración media de 24,6 meses con una desviación estándar de 18,9 meses. Tabla 2.

Tabla 2. Descripción de las características clínicas de los pacientes

Variable	Categoría	n	%	
	Total	403	100,0	
Hallazgos clínicos	Factores histopatológicos de mal pronóstico	138	34,24	
	Breslow (mayor a 1)	120	29,78	
	Ant. Nevo displásico	91	22,58	
	Mitosis	84	20,84	
	Ulceración	44	10,92	
	Regresión	41	10,17	
	Vasculolinfática	11	2,73	
	Estudios mutacionales	10	2,48	
	Carac. Desmoplásicas	7	1,74	
	Invasión perineural	5	1,24	
	Braf	3	0,74	
	Clark	1	154	38,21
		2	62	15,38
3		128	31,76	
4		59	14,64	
5		0	0	
Condición final	Vivo	390	96,77	
	Muerto	13	3,23	
Condición en el diagnóstico	Asintomático	395	98,01	
	Sintomático	8	1,99	
Recaída	Si	43	10,7	
	No	360	89,3	
Tiempo recaída (meses)		24,6	18,9	

Al 53,1% de las personas estudiadas, se le realizó al menos un estudio de imagen. Los estudios más frecuentes entre los pacientes con melanoma fueron el TAC (44,42%) y la Resonancia (10,42%); en contraste, la ecografía, los Rayos X y el PET fueron los procedimientos menos frecuentes, menores a 10,0%. Gráfico 3.

Gráfico 3. Distribución de los procedimientos de imagenología diagnóstica realizados a los pacientes.



7.2 ANÁLISIS DE ASOCIACIONES ESTADÍSTICAS DE TODA LA POBLACIÓN SUJETO DE ESTUDIO

Fue necesario evaluar la asociación estadística entre las variables clínicas y la condición final de los pacientes (vivo o muerto), donde el resultado del índice de Breslow se asocia estadísticamente con la condición final de los pacientes (valor $p = 0,025$), el 28,7% de las personas vivas presentaron un índice de Breslow mayor a 1, en cambio en los pacientes fallecidos esta proporción fue más alta (61,5%).

El resultado del nivel de Clark también se asoció con la condición final del paciente (valor $p = 0,009$), cuyos resultados muestran que las valoraciones bajas del nivel de Clark son más frecuentes entre los pacientes que sobreviven.

La condición del paciente fue dependiente de la invasión vasculolinfática (valor $p = 0,048$), con una frecuencia menor en los pacientes vivos (2,3%) que en los fallecidos (15,4%). Situación similar se evidenció con los estudios mutacionales (valor $p < 0,001$).

Tabla 3

Tabla 3. Asociación entre los hallazgos clínicos patológicos y la condición final de los pacientes

Variable	Categoría	Condición final		p
		Vivo	Muerto	
Total		390 (100)	13 (100)	
Antecedente de Nevo Displásico (%)	No	301 (77,2)	11 (84,6)	0.769
	Si	89 (22,8)	2 (15,4)	
Tipo de melanoma (%)	Extensivo superficial	299 (76,7)	7 (53,8)	0.058
	Nodular	67 (17,2)	6 (46,2)	
	Acromucolentiginoso	9 (2,3)	0 (0,0)	
	Lentigo Maligno	15 (3,8)	0 (0,0)	
Factores histopatológicos de mal pronóstico (%)	No	260 (66,7)	5 (38,5)	0.07
	Si	130 (33,3)	8 (61,5)	
Índice de Breslow (%)	Menor a 1	278 (71,3)	5 (38,5)	0.025
	Mayor a 1	112 (28,7)	8 (61,5)	
Nivel de Clark (%)	1	152 (39,0)	2 (15,4)	0.009
	2	61 (15,6)	1 (7,7)	
	3	124 (31,8)	4 (30,8)	
	4	53 (13,6)	6 (46,2)	
	5	0	0	
Mitosis (%)	No	314 (80,5)	5 (38,5)	0.001
	Si	76 (19,5)	8 (61,5)	
Ulceración (%)	No	350 (89,7)	9 (69,2)	0.06
	Si	40 (10,3)	4 (30,8)	
Regresión (%)	No	352 (90,3)	10 (76,9)	0.272
	Si	38 (9,7)	3 (23,1)	
Características desmoplásicas (%)	No	383 (98,2)	13 (100,0)	1
	Si	7 (1,8)	0 (0,0)	
Invasión vasculolinfática (%)	No	381 (97,7)	11 (84,6)	0.048
	Si	9 (2,3)	2 (15,4)	
Invasión perineural (%)	No	385 (98,7)	13 (100,0)	1
	Si	5 (1,3)	0 (0,0)	
Estudios mutacionales (%)	No	383 (98,2)	10 (76,9)	<0.001
	Si	7 (1,8)	3 (23,1)	

De la misma manera, se evaluó e identificó la asociación estadística entre las variables clínicas y la recaída de los pacientes con melanoma, (valor $p < 0,001$), los datos indican que entre los pacientes que no presentaron recaída, la frecuencia del melanoma extensivo superficial, es mayor (79,2%) en comparación con los pacientes que recayeron (48,8%).

Los factores histopatológicos de mal pronóstico, el resultado del índice de Breslow, la presencia de mitosis, ulceración y los estudios mutacionales; se asociaron con la recaída de los pacientes con melanoma (valores p menores a 0,05). En todos los casos,

se identificó que entre los pacientes con recaída la frecuencia de estos hallazgos es mayor que en los que no recaen.

El resultado del nivel de Clark tuvo una asociación estadística con la recaída (valor $p < 0,001$), en el que el nivel 4, es mayor en los pacientes que recayeron (39,5%) con respecto en quienes no lo hicieron (11,7%).Tabla 4.

Tabla 4. Asociación entre los hallazgos clínicos patológico y la recaída de los pacientes.

Variable	Categoría	Recaída		p
		No	Si	
Total		360 (100)	43 (100)	
Antecedente de Nevo Displásico (%)	No	282 (78.3)	30 (69.8)	0.282
	Si	78 (21.7)	13 (30.2)	
Tipo de melanoma (%)	Extensivo superficial	285 (79.2)	21 (48.8)	<0.001
	Nodular	52 (14.4)	21 (48.8)	
	Acromucolentiginoso	9 (2.5)	0 (0.0)	
	Lentigo Maligno	14 (3.9)	1 (2.3)	
Factores histopatológicos de mal pronóstico (%)	No	248 (68.9)	17 (39.5)	<0.001
	Si	112 (31.1)	26 (60.5)	
Índice de Breslow (%)	Menor a 1	263 (73.1)	20 (46.5)	0.001
	Mayor a 1	97 (26.9)	23 (53.5)	
Nivel de Clark (%)	1	142 (39.4)	12 (27.9)	<0.001
	2	57 (15.8)	5 (11.6)	
	3	119 (33.1)	9 (20.9)	
	4	42 (11.7)	17 (39.5)	
	5	0	0	
Mitosis (%)	No	299 (83.1)	20 (46.5)	<0.001
	Si	61 (16.9)	23 (53.5)	
Ulceración (%)	No	332 (92.2)	27 (62.8)	<0.001
	Si	28 (7.8)	16 (37.2)	
Regresión (%)	No	325 (90.3)	37 (86.0)	0.548
	Si	35 (9.7)	6 (14.0)	
Características desmoplásicas (%)	No	355 (98.6)	41 (95.3)	0.352
	Si	5 (1.4)	2 (4.7)	
Invasión vasculolinfática (%)	No	351 (97.5)	41 (95.3)	0.747
	Si	9 (2.5)	2 (4.7)	
Invasión perineural (%)	No	355 (98.6)	43 (100.0)	0.961
	Si	5 (1.4)	0 (0.0)	
Estudios mutacionales (%)	No	359 (99.7)	34 (79.1)	<0.001
	Si	1 (0.3)	9 (20.9)	

La condición final y el resultado del ganglio centinela se asoció con el estadio del melanoma (valores $p < 0,05$). La condición de muerte y el resultado positivo de este ganglio, fue frecuente entre los pacientes con compromiso ganglionar. Tabla 5.

Tabla 5. Asociación entre algunas condiciones clínicas y el estadio por imagen.

Variable	Categoría	Estadio por IMAGEN				P
		IN SITU	T1-T2a	T2b-T4b	Compromiso ganglionar	
Total		158 (100)	161 (100)	73 (100)	11 (100)	
Condición final (%)	Vivo	156 (98.7)	158 (98.1)	67 (91.8)	9 (81.8)	0.001
	Muerto	2 (1.3)	3 (1.9)	6 (8.2)	2 (18.2)	
Resultado ganglio centinela, n=122 (%)	Negativo	4 (100.0)	58 (89.2)	37 (88.1)	0 (0.0)	<0.001
	Positivo	0 (0.0)	7 (10.8)	5 (11.9)	12 (100.0)	

Fue importante comparar el número de visitas de los pacientes de acuerdo con el diagnóstico de melanoma, las personas con melanomas nodulares y acromucolentiginoso tuvieron una mediana de 15 y 16 visitas respectivamente que contrastaron con la menor frecuencia de visitas de los pacientes con melanomas extensivo superficial (8 visitas), tabla 6.

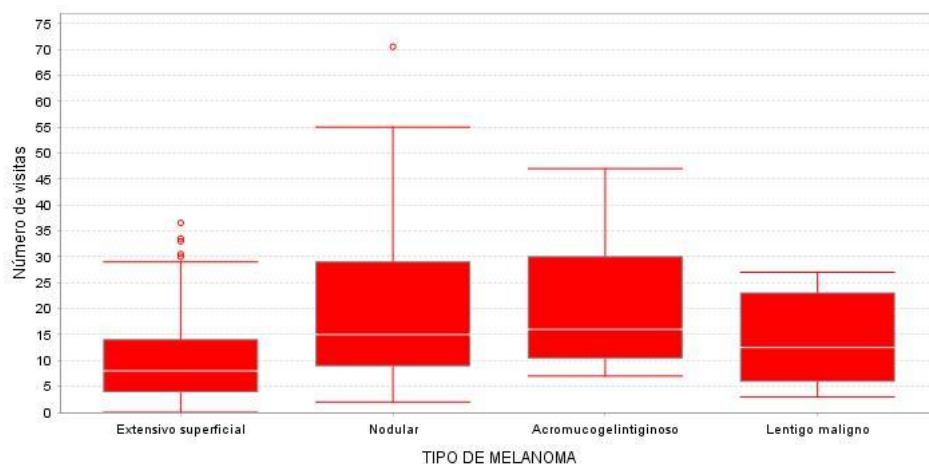
La prueba de Kruskal Wallis demostró que las distribuciones de las visitas son diferentes entre los tipos de melanoma (valor $p = 0,005$), los resultados se apoyaron al comparar los gráficos de cajas y alambres (Gráfica 4).

Tabla 6. Medidas descriptivas del número de visitas por paciente, de acuerdo con el diagnóstico del melanoma.

Medida	Extensivo superficial	Nodular	Acromucolentiginoso	Lentigo maligno
n	242	57	7	10
Media	10	19	22	14
Mediana	8	15	16	12.5
Desviación estándar	7	15	15	9
Mínimo	0	2	7	3
Máximo	36	70	47	27
Recorrido intercuartílico	10	20.5	20	17.75

Valor p Kruskal Wallis: 0,005

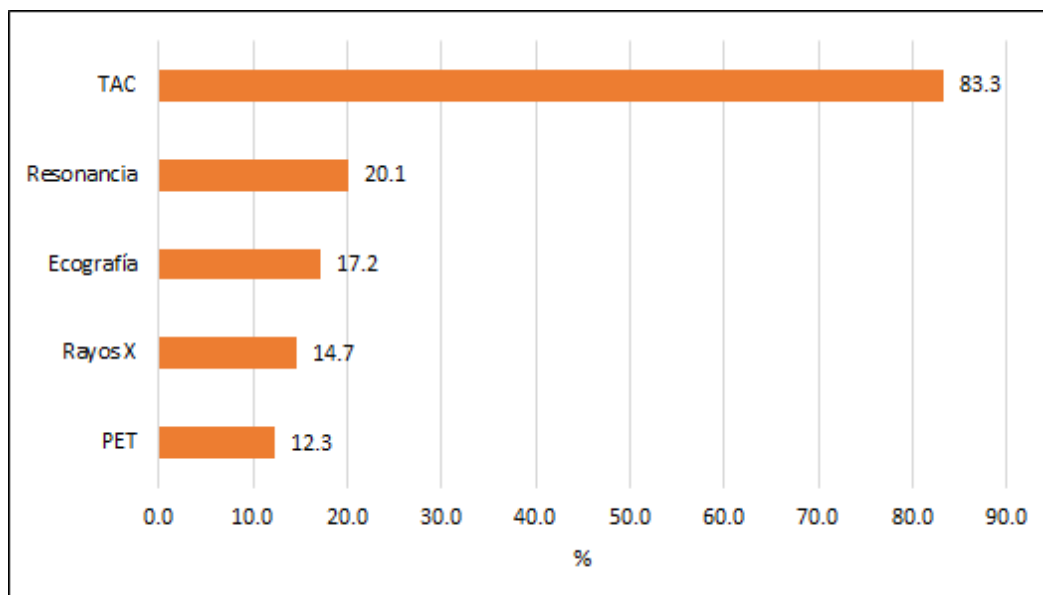
Gráfico 4. Distribución del número de visitas por paciente, de acuerdo con el tipo de melanoma.



7.3 ANÁLISIS DE SUBGRUPOS DE PACIENTES A QUIENES SE REALIZÓ ESTUDIOS POR IMAGEN

Se identificaron 204 pacientes, a quienes se les realizó al menos un estudio por imagen para la para la estadificación del melanoma. Entre estos pacientes, el examen más común fue el TAC (83,3%) seguido por la resonancia magnética (20,1%), la ecografía (17,2%), los rayos X (14,7%) y el PET (12,3%). Gráfico 6.

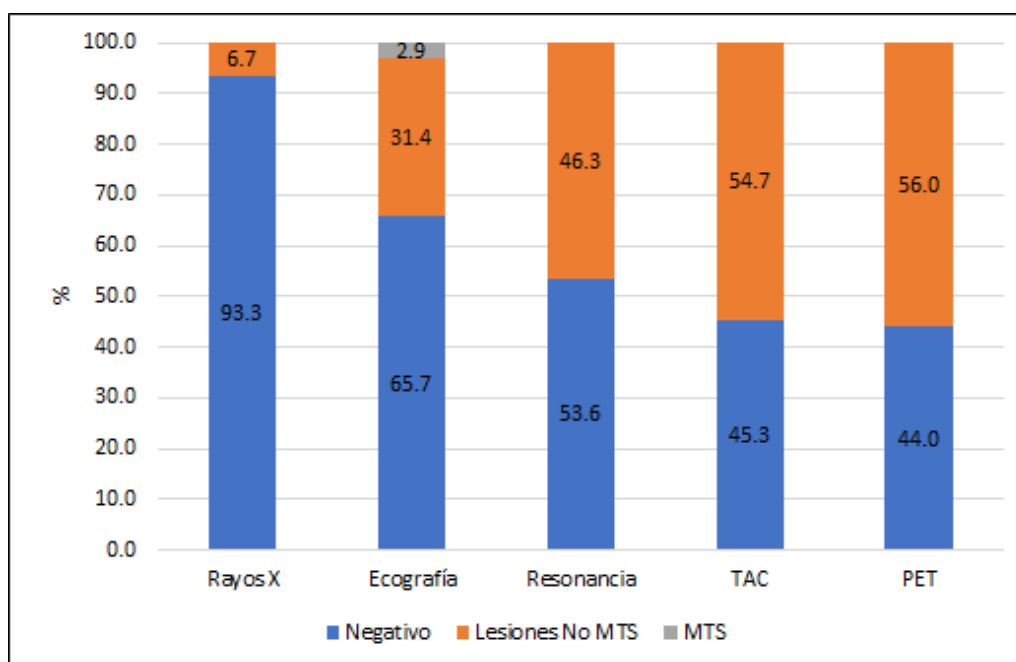
Gráfico 5. Resumen de la realización de los estudios por imágenes.



El 93,3% de los estudios por rayos X arrojaron con mayor frecuencia un resultado negativo, de la siguiente manera: la ecografía (65,7%), la resonancia (53,6), el TAC (45,3) y el PET (44,0).

De forma inversa, los hallazgos de lesiones no metastásicas fueron más frecuentes en los PET (56,0%), seguido por el TAC (54,7), la resonancia (46,3%), la ecografía (31,4%) y los Rayos X (6,7%). A su vez, se identificó metástasis en un paciente a través de ecografía (2,9% del total de ecografías), pero fue descartado finalmente por los estudios de patología. Gráfico 7

Gráfico 6. Resumen de los resultados de las pruebas por imagen.



El examen realizado con mayor periodicidad a los pacientes fue la tomografía, con una media de dos exámenes por paciente y una desviación estándar de 2; en contraposición el PET-T fue el examen menos frecuente, con una media de 0,2 pruebas por paciente y una desviación estándar de 0,525. Tabla 8.

Tabla 7. Resumen del número de exámenes por imágenes realizado a cada paciente.

Indicador	Radiografías por paciente	Ecografías por paciente	Tomografías por paciente	Resonancias por paciente	PET-T por paciente
n	175	175	175	175	175
Media	0.366	0.88	2	0.349	0.2
Mediana	0	0	1	0	0
Desviación estándar	1,195	1,864	1,968	0,749	0,525
Mínimo	0	0	0	0	0
Máximo	13	15	9	4	3
Total	64	154	342	61	35

La asociación estadística de las características clínicas con el estadio del melanoma, fue evaluada y se identificó que el tipo de melanoma se relacionó con el estadio (valor $p < 0,001$), en este sentido, se encontró que el 100% de los IN SITU, presentaban un melanoma extensivo superficial, en contraste con 76% y 37,1% de casos de pacientes con estadios T1 – T2A y T2b respectivamente. Ver tabla 9.

Los factores histopatológicos de mal pronóstico, se asociaron con el estadio por imagen (valor $p < 0,001$) en un 4,8% de los pacientes con melanoma IN SITU, en contraste, el 49,6% y 82,3% de los pacientes con estadios T1 – T2a y T2b – T4b, tenían factores de mal pronóstico, respectivamente. Ver tabla 9.

Otras asociaciones estadísticamente significativas se encontraron con el resultado del índice de Breslow (valor $p < 0,001$), Clark (valor $p < 0,001$), mitosis (valor $p < 0,001$), ulceración (valor $p < 0,001$), la invasión vasculolinfática (valor $p = 0,006$) y perineural (valor $p = 0,031$), los estudios indican que las ausencias de estas características son más frecuentes entre los pacientes en estadios menores de melanoma. Ver tabla 9.

Tabla 8. Asociación de características clínicas con el estadio por imagen de los pacientes.

Variable	Categoría	Estadio por IMAGEN			Valor p
		IN SITU	T1-T2a	T2b-T4b	
Total		21 (100)	121 (100)	62 (100)	
Antecedente de Nevo Displásico (%)	No	16 (76.2)	82 (67.8)	52 (83.9)	0.062
	Si	5 (23.8)	39 (32.2)	10 (16.1)	
Tipo de melanoma (%)	Extensivo superficial	21 (100.0)	92 (76.0)	23 (37.1)	<0.001
	Nodular	0 (0.0)	21 (17.4)	37 (59.7)	
	Acromuolentiginoso	0 (0.0)	3 (2.5)	1 (1.6)	
	Lentigo Maligno	0 (0.0)	5 (4.1)	1 (1.6)	
Factores histopatológicos de mal pronóstico (%)	No	20 (95.2)	61 (50.4)	11 (17.7)	<0.001
	Si	1 (4.8)	60 (49.6)	51 (82.3)	
Índice Breslow (%)	Menor a 1	21 (100.0)	77 (63.6)	11 (17.7)	<0.001
	Mayor a 1	0 (0.0)	44 (36.4)	51 (82.3)	
Nivel de Clark (%)	1	15 (71.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	<0.001
	2	2 (9.5)	33 (27.3)	4 (6.5)	
	3	4 (19.0)	77 (63.6)	22 (35.5)	
	4	0 (0.0)	10 (8.3)	36 (58.1)	
	5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Mitosis (%)	No	20 (95.2)	94 (77.7)	22 (35.5)	<0.001
	Si	1 (4.8)	27 (22.3)	40 (64.5)	
Ulceración (%)	No	21 (100.0)	113 (93.4)	35 (56.5)	<0.001
	Si	0 (0.0)	8 (6.6)	27 (43.5)	
Regresión (%)	No	21 (100.0)	99 (81.8)	53 (85.5)	0.099
	Si	0 (0.0)	22 (18.2)	9 (14.5)	

Características desmoplásicas (%)	No	21 (100.0)	118 (97.5)	58 (93.5)	0.249
	Si	0 (0.0)	3 (2.5)	4 (6.5)	
Invasión vasculolinfática (%)	No	21 (100.0)	119 (98.3)	55 (88.7)	0.006
	Si	0 (0.0)	2 (1.7)	7 (11.3)	
Invasión perineural (%)	No	21 (100.0)	121 (100.0)	59 (95.2)	0.031
	Si	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.8)	
Estudios mutacionales (%)	No	21 (100.0)	117 (96.7)	57 (91.9)	0.194
	Si	0 (0.0)	4 (3.3)	5 (8.1)	
Estado al momento de diagnóstico (%)	Asintomático	21 (100.0)	118 (97.5)	60 (96.8)	0.71
	Sintomático	0 (0.0)	3 (2.5)	2 (3.2)	

Se evaluó la asociación estadística de los exámenes de imagen practicados con el estadio del melanoma y se identificó una relación entre la realización de la ecografía y el estadio del melanoma (valor $p = 0,025$). Los resultados sugirieron que este tipo de exámenes, se realiza frecuentemente en pacientes diagnosticados con melanomas IN SITU (38,1%), en comparación a los que finalmente fueron diagnosticados con melanoma t1-t2a (14,0%) y t2b-t4b (16,1%). Ver tabla 10.

La realización del TAC también se asoció con el estadio del melanoma (valor $p = 0,002$), donde los resultados indican que este examen es practicado con mayor frecuencia entre los pacientes que terminan con un diagnóstico de T1-T2b (90,1%), en comparación con los pacientes en los otros estadios. Ver tabla 10.

Finalmente, se encontró una asociación estadística entre la realización del PET-TC y el estadio del melanoma (valor $p < 0,001$), y se identificó que el examen realizado aplica con mayor frecuencia a los pacientes que tuvieron diagnósticos más avanzados de melanoma. El resultado del ganglio centinela no se asoció al estadio por imagen (valor $p = 0,84$). Estos y otros resultados se clarifican en la tabla 10.

Tabla 9. Asociación de la realización de exámenes con el estadio por imagen de los pacientes.

Variable	Categoría	Estadio por IMAGEN			p
		IN SITU	T1-T2a	T2b-T4b	
Total		21 (100)	121 (100)	62 (100)	
Rayos X (%)	No	15 (71.4)	105 (86.8)	54 (87.1)	0.166
	Si	6 (28.6)	16 (13.2)	8 (12.9)	
Ecografía (%)	No	13 (61.9)	104 (86.0)	52 (83.9)	0.025
	Si	8 (38.1)	17 (14.0)	10 (16.1)	
TAC (%)	No	8 (38.1)	12 (9.9)	14 (22.6)	0.002
	Si	13 (61.9)	109 (90.1)	48 (77.4)	
Resonancia (%)	No	18 (85.7)	97 (80.2)	48 (77.4)	0.71

	Si	3 (14.3)	24 (19.8)	14 (22.6)	
PET - TC. (%)	No	21 (100.0)	113 (93.4)	45 (72.6)	<0.001
	Si	0 (0.0)	8 (6.6)	17 (27.4)	
Ganglio centinela (%)					
	Negativo	2 (100.0)	53 (89.8)	35 (92.1)	0.84
	Positivo	0 (0.0)	6 (10.2)	4 (7.9)	

Se identificó una concordancia perfecta entre la clasificación del estadio del melanoma mediante información clínica y de patología en comparación con la clasificación que tiene en cuenta los resultados de los exámenes por imagen. No es necesario realizar pruebas estadísticas de significancia

Tabla 10. Concordancia entre el diagnóstico por imagen con información clínica y patológica

Tipo de diagnóstico		Estadio por IMAGEN		
		IN SITU	T1-T2a	T2b-T4b
Estadio por clínica y patología	IN SITU	21	0	0
	T1-T2a	0	121	0
	T2b-T4b	0	0	62

8. DISCUSIÓN

El rol de las imágenes diagnósticas en la estadificación inicial de pacientes con melanoma localizado; en la práctica clínica, no es claro, a causa de la falta de estudios prospectivos que permitan tomar la decisión de realizar este tipo de exámenes.

Actualmente existen guías universalmente aceptadas como las que proporciona el National Comprehensive Cancer Network (NCCN), sin embargo, cada centro hospitalario y grupo de profesionales a cargo de este tipo de pacientes toman sus decisiones, entre ellas la solicitud de ayudas radiológicas, de acuerdo con su experiencia y conocimiento sobre la materia.

Teniendo en cuenta, el evidente desarrollo de las modalidades de estudios radiológicos tecnológicamente avanzados, la probabilidad de detectar metástasis ocultas a través de imágenes, es muy baja.^{4,9,10}

En este estudio se observó que los hombres representaron el 52,61% y las mujeres 47,39%, la mediana de edad son los 60 años y los tipos más frecuentes de melanoma fueron el extensivo superficial con un 75,93% y el nodular con un 18,11%. Estas estadísticas son similares a la información científica mundial sobre el tema.^{1,2,12}

El trabajo busca determinar la utilidad de los estudios por imagen en la estadificación inicial de los pacientes con melanoma en estadio localizado, con el fin de confirmar los resultados obtenidos en los estudios retrospectivos. Se observa, que de los 403 pacientes analizados, a 204 se les realizó al menos un estudio por imagen como: radiografía, ecografía, tomografía, resonancia o PET (Tomografía por Emisión de Positrones).

Lo interesante de este trabajo, es que ninguna de las imágenes realizadas a los pacientes reportó metástasis a distancia, gracias a la solicitud de ayudas diagnosticas; a comparación de autores como: Yancovitz, Sawyer, Wang, quienes presentan un porcentaje de metástasis entre el 0,3 y el 1,3%^{4,9,18,19}

Otro de los hallazgos están los factores de mal pronóstico, como el índice de Breslow mayor a 1mm, donde se asoció a una mayor probabilidad de recaída y muerte, algo similar a lo descrito en la literatura.^{1,2,12}

La ausencia de factores de mal pronóstico como: mal pronóstico como al igual que el nivel Clark, el índice mitótico, ulceración y la invasión linfovascular, se encuentran en estadios más tempranos.

De acuerdo con los hallazgos, lo único que alteró y cambió el estadio de la enfermedad, fue la realización del ganglio centinela con la consiguiente positividad tumoral en el ganglio estudiado, aspecto ampliamente descrito en la literatura mundial.^{1,2,12}

En cuanto al resultado del ganglio centinela no se encontró una asociación estadísticamente significativa, con respecto al estadio por imagen. De la población analizada solo 10 pacientes fueron positivos con un cambio el estadio.

Además, el estudio del ganglio centinela no se considera un estudio por imagen debido a que es un procedimiento quirúrgico, que se realiza siempre que el paciente presente un índice de Breslow mayor a 1mm.^{1,2,12}

La solicitud de radiografías en la estadificación inicial de este tipo de pacientes es de rutina, a sabiendas de su baja especificidad y sensibilidad, autores como Wang reportan 0% en hallazgos de metástasis al igual que los resultados obtenidos en este estudio.¹⁸

El uso de tomografías computarizadas es más común en la estadificación de la enfermedad local. Los resultados de esta investigación y de otros autores, sugieren que las tomografías debe reservarse para pacientes cuyos hallazgos en la historia clínica y en especial en el examen físico son sospechosos de la presencia de la enfermedad regionalmente avanzada o sistémica.^{4,9,18,19}

En este estudio, las imágenes finalmente identificaron hallazgos verdaderos positivos; es decir, la presencia de metástasis en 2 de 151 (1.3%) pacientes, por su parte se observaron casos de falsos positivos para melanoma en 18% de los pacientes. En este trabajo no se detectó en la tomografía la metástasis (0%) pero si se evidenciaron hallazgos con características benignas en 54,7%.¹⁹

En cuanto el PET es un estudio que tiene una baja sensibilidad, debido a que este capta lesiones tumorales con un alta tasa glucolítica cuando la lesión es mayor a 1cm, para encontrar metástasis en lesiones menores a este tamaño y con el subrogante de hallar lesiones no metastásicas que pueden conducir a la realización de estudios y/o procedimientos fútiles, para este caso, se encontró un 56% de hallazgos de características benignas.¹⁷

En resumen, los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo estadificado por clínica y patología como estadio I y II y que son asintomáticos; no es necesario solicitar estudios complementarios por imagen, debido a que no cambia la estadificación, la conducta, ni el pronóstico de la enfermedad, este aspecto es un gran aporte a la generación de conocimiento científico, con un respaldo de más de 400 pacientes analizados, convirtiéndolo en el estudio más grande sobre el tema en el mundo.

9. CONCLUSIONES

La presente investigación, reportó una proporción similar de hombres y mujeres afectados con melanoma, siendo más frecuente esta enfermedad en el grupo de 60 a 80 años.

En esta cohorte, el tipo de melanoma más frecuente fue extensivo superficial, el 34,24% presentaron factores de mal pronóstico y la mayoría de los pacientes se encontraban asintomáticos al momento del diagnóstico.

En la cohorte no se encontraron lesiones metastásicas que fueran confirmadas por los estudios histopatológicos. En este sentido se encontró una alta frecuencia de lesiones no metastásicas en el TAC y en el PET-T, mientras que en los estudios por rayos X y ecografía se observó una alta frecuencia de resultados negativos.

Es de mandatorio cumplimiento realizar el procedimiento de ganglio centinela; si los pacientes tienen índice de Breslow mayor a 1, debido a que la positividad tumoral en este estudio cambia el estadio y el pronóstico de los pacientes.

Los resultados sugieren que la estadificación clinicopatológica, llevada a cabo a partir del examen físico y del estudio histopatológico es altamente confiable para la estadificación inicial del melanoma en estadio I o II.

Por lo anterior, no es necesario hacer estudios por imagen complementarios para buscar metástasis a distancia en pacientes asintomáticos; debido a que las imágenes diagnósticas no cambiarán el estadio de la enfermedad, la conducta ni el pronóstico de la misma.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. National comprehensive cancer network. (NCCN) Versión 1/2015. Melanoma. Pag. MS-2.
2. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2014. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2014. Last accessed May 21, 2014.
3. Jemal, A., Saraiya, M., Patel, P., Cherala, S. S., Barnholtz-Sloan, J., Kim, J., ... Wingo, P. A. (2011). Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992-2006. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65(5 SUPPL. 1), S17.e1-S17.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.04.032>
4. Yancovitz, M., Finelt, N., Warycha, M. A., Christos, P. J., Mazumdar, M., Shapiro, R. L., ... Berman, R. S. (2007). Role of radiologic imaging at the time of initial diagnosis of stage T1b-T3b melanoma. *Cancer*, 110(5), 1107–1114. <https://doi.org/10.1002/cncr.22868>
5. Chu-Sung Hu S, Chen GS, Wu CS, Chai CY, et al. Rates of cutaneous metastases from different internal malignancies: Experience from a Taiwanese medical center. *J am Acad Dermatol* 2009; 60 (3): 379-386.
6. Hussein MRA. Skin metastasis: a pathologist's perspective. *J Cutan Pathol* 2010; 37: 1-20.
7. Frías GA, Sagrario Hierro O, Miranda G. Metástasis cutáneas. *Dermatología Rev Mex* 2006; 50 (2): 60-68.
8. Cidon EU. Cutaneous metastases in 42 patients with cancer. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010; 76: 409-412.
9. Sawyer, A., McGoldrick, R. B., Mackey, S. P., Allan, R., & Powell, B. (2009). Does staging computered tomography change management in thick malignant melanoma? *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 62(4), 453–456. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2007.11.024>
10. Orfaniotis, G., Mennie, J. C., Fairbairn, N., & Butterworth, M. (2012). Findings of computed tomography in stage IIB and IIC melanoma: A six-year retrospective study in the South-East of Scotland. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 65(9), 1216–1219. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2012.03.044>
11. Haddad, D., Garvey, E. M., Mihalik, L., Pockaj, B. A., Gray, R. J., & Wasif, N. (2013). Preoperative imaging for early-stage cutaneous melanoma: Predictors,

- usage, and utility at a single institution. *American Journal of Surgery*, 206(6), 979–986. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.08.017>
12. Moira, R. J., & Stephen, P. S. (2006). Cutaneous melanoma. *Principles of Molecular Medicine*, 757–759. https://doi.org/10.1007/978-1-59259-963-9_77
 13. Rastrelli, M., Tropea, S., Rossi, C., & Alaibac, M. (2012). Melanoma Risk Factors. *In Vivo (Athens, Greece)*, 28(6), 1005–10012. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25398793>
 14. Colditz, G. A. (2015). American Cancer Society. *The SAGE Encyclopedia of Cancer and Society*. <https://doi.org/10.4135/9781483345758.n31>
 15. Xing, Y., Bronstein, Y., Ross, M. I., Askew, R. L., Lee, J. E., Gershenwald, J. E., ... Cormier, J. N. (2011). Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: A meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(2), 129–142. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq455>.
 16. Klode, J., Dissemmond, J., Grabbe, S., Hillen, U., Poeppel, T., & Boeing, C. (2010). Sentinel lymph node excision and PET-CT in the initial stage of malignant melanoma: A retrospective analysis of 61 patients with malignant melanoma in American joint committee on cancer stages i and II. *Dermatologic Surgery*, 36(4), 439–445. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2010.01479.x>
 17. Sánchez-Sánchez, R., Serrano-Falcón, C., & Rebollo Aguirre, A. C. (2015). Diagnóstico por imagen en dermatología: utilidad de la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada en el melanoma cutáneo. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 106(1), 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2013.12.015>
 18. Wang, T. S., Johnson, T. M., Cascade, P. N., Redman, B. G., Sondak, V. K., & Schwartz, J. L. (2004). Evaluation of staging chest radiographs and serum lactate dehydrogenase for localized melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 51(3), 399–405. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.02.017>
 19. Buzaid, A. C., Sandler, A. B., Mani, S., Curtis, A. M., Poo, W. J., Bolognia, J. L., & Ariyan, S. (1993). Role of computed tomography in the staging of primary melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 11(4), 638–643. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.4.638>
 20. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
 21. Consenso Nacional Intersociedades sobre Melanoma Cutáneo. (06/2011) <https://www.amamed.org.ar/images/uploads/files/consenso%20melanoma%20cut%C3%A1neo%202011.pdf>.