



**Facultad de
Ciencias de la Salud**
Universidad de La Laguna

Análisis de la incidencia y factores de riesgo de metástasis de melanoma en el Sistema Nervioso Central

Tutores:

Dr. Julio Plata Bello

Dr. José Luis González Mora

Alumnas:

María del Rosario Ríos Cejas

Cristina Martín Adrián

Grado en Medicina

Departamento de Fisiología de la Universidad de La Laguna

Servicio de Neurocirugía

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS

Convocatoria: mayo de 2020

San Cristóbal de La Laguna

Curso 2019/2020

RESUMEN

Introducción: El melanoma es la manifestación más severa de cáncer cutáneo y presenta una mayor incidencia en Canarias que en el conjunto de España. El melanoma tiene una alta predisposición a desarrollar metástasis cerebrales (MC). Actualmente no existen suficientes estudios que recopilen la incidencia de metástasis a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) procedentes de melanoma.

Objetivo: Determinar la incidencia de MC de melanoma. Asimismo, analizar las características de los pacientes con metástasis cerebrales secundarias a melanoma.

Material y métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes con diagnóstico de melanoma primario en el Hospital Universitario de Canarias desde enero de 2013 a diciembre de 2015. Se recogieron datos procedentes de las historias clínicas y pruebas complementarias de cada paciente registrado. Se emplearon test no paramétricos: prueba exacta de Fisher y W de Wilcoxon.

Resultados: Se incluyeron 117 pacientes en total. La incidencia acumulada de MC fue de 4,3% en 7 años. Entre los factores analizados en los pacientes con y sin MC se identificaron diferencias significativas respecto al índice de Breslow, la presencia de ulceración y la diseminación a otros órganos. La media de edad en los pacientes diagnosticados con MC fue similar a los pacientes sin MC (56.32 vs 60.66 años; $p=0.595$). Los pacientes con MC tenían una mediana de supervivencia significativamente inferior frente a los pacientes sin MC (2.05 vs. 6.29 años; $p<0.00001$).

Conclusión: La incidencia de metástasis cerebral procedente de melanoma en nuestro medio se aproxima al 4%. Existen factores de riesgo que se han descrito en la literatura presentes en los pacientes con MC de este estudio. La presencia de metástasis cerebrales de melanoma se asocia con mal pronóstico.

Palabras clave: Melanoma, factores de riesgo, metástasis, Sistema Nervioso Central.

ABSTRACT

Introduction: Melanoma is the most serious form of skin cancer and its incidence is higher in Canary Islands than in the rest of Spain. Cutaneous melanoma has a high propensity for developing brain metastases (BM). Nowadays there are not enough articles that include in their study the incidence of Central Nervous System (CNS) metastases from melanoma.

Objective: The purpose is to determine the incidence of BM in cutaneous melanoma. Furthermore, this study tries to analyze the main characteristics related to the patients with BM from melanoma.

Material and methods: It was made a retrospective analysis of a cohort that includes patients diagnosed with primary melanoma since January 2013 to December 2015 at Hospital Universitario de Canarias. This research collected information from clinical histories and diagnostic tests of each patient added in the study. Nonparametric tests were employed: Fisher's exact test and Wilcoxon signed-rank test.

Results: A total of 117 patients were included. Cumulative incidence of BM was 4.3% estimated for a period of 7 years. Within risk factors analysed in patients with and without BM, we identified significant differences regarding Breslow tumour thickness, ulcerative state and the melanoma spread to other organs. At the moment of diagnosis both groups presented a similar average age (56.32 vs 60.66 years; $p=0.595$). For patients with BM the median survival was significantly lower than patients without BM (2.05 vs. 6.29 años; $p<0.00001$).

Conclusion: In our community BM from melanoma incidence is around 4%. There are risk factors described in literature that were also presented in BM patients studied. Brain metastasis from cutaneous melanoma are associated with poor prognosis.

Keywords: Melanoma, risk factors, metastases, Central Nervous System.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS	9
3. MATERIAL Y MÉTODOS	9
3.1 Diseño del estudio	9
3.2 Población de estudio	10
3.3 Criterios de inclusión y exclusión	10
3.4 Variables de estudio	10
3.5 Adquisición de datos	12
3.6 Análisis estadístico	12
4. RESULTADOS	13
4.1 Características de los pacientes incluidos en el estudio	13
4.2 Determinación de la incidencia de metástasis cerebral y características de las mismas	14
4.3 Comparación entre los pacientes con y sin metástasis cerebrales por melanoma	16
5. DISCUSIÓN	19
5.1 Limitaciones del estudio	20
6. CONCLUSIÓN	21
7. ¿QUÉ HEMOS APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?	21
8. BIBLIOGRAFÍA	22

1. INTRODUCCIÓN

El melanoma es un tumor maligno originado a partir de los melanocitos de la piel que presenta, según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), una prevalencia estimada de 2'4% en la población española (1). Actualmente se diagnostican unos 160.000 casos al año en todo el mundo (2). Los países con mayor incidencia son Australia (33.6 casos por 100.000 habitantes), Noruega (29.6), Países Bajos (25.7), Suiza (24.7) y Alemania (21.6) (figura 1). La mayoría se diagnostican entre la cuarta-quinta décadas de la vida y el principal factor de riesgo conocido es la exposición a radiación ultravioleta (2). Comprende cuatro formas histológicas principales, enumeradas a continuación de mayor a menor prevalencia: melanoma de extensión superficial (70%), melanoma nodular (15-30%), melanoma lentigo maligno (10-15%) y melanoma lentiginoso acral (menos del 5%) (3).

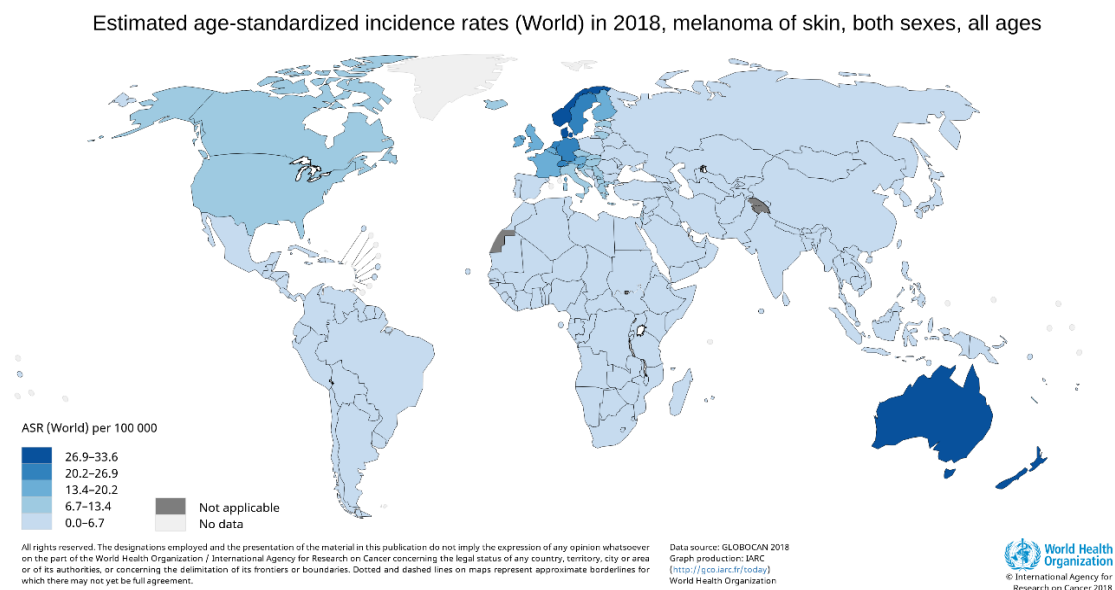


Figura 1. Incidencia de melanoma cutáneo en el mundo. Fuente: Global Cancer Observatory (4)

La incidencia de melanoma en la raza blanca ha aumentado. Este aumento de la incidencia se debe, en parte, a un mayor diagnóstico precoz. El progresivo incremento de la esperanza de vida contribuye también al aumento en el número de casos nuevos de melanoma y a que este sea cada vez más frecuente en la población de edad más avanzada(5).

No obstante, dado que el diagnóstico de melanoma es más frecuente en mayores de 60 años, se necesita potenciar la vigilancia en este grupo de edad. Además de la edad, se asocia a una evolución más tórpida de melanoma a una mayor exposición a la radiación UV, al aumento de las actividades realizadas al aire libre, al uso de cabinas de autobronceado y a la disminución de la capa de ozono (6). Probablemente influya también el fototipo de piel más bajo de la población del norte de Europa (figura 2) y la exposición solar intensa a la que se someten en periodos vacacionales (7).

Con respecto a la mortalidad, los países que presentan las tasas más elevadas son: Nueva Zelanda (4.8 fallecimientos por cada 100.000 habitantes), Noruega (3.5), Australia (3.2), Países Bajos y Eslovenia (2.7 en ambos casos) (4). En la mayor parte de los países nórdicos predomina un fototipo de piel tipo I, mientras que en el resto de los países del norte y este de Europa es mayoritario el II (figura 2). En países como Australia se puede asociar esta alta incidencia y mortalidad a la radiación UV que recibe (muy alta, con índices entre 8 y 10) (8).

	Acción del sol sobre la piel (no protegida)	Características pigmentarias
Fototipo I	Presenta intensas quemaduras solares, casi no se pigmenta nunca y se descama de forma ostensible	Individuos de piel muy clara, ojos azules, pelirrojos y con pecas en la piel. Su piel, habitualmente, no está expuesta al sol y es de color blanco-lechoso
Fototipo II	Se quema fácil e intensamente, pigmenta ligeramente y descama de forma notoria	Individuos de piel clara, pelo rubio, ojos azules y pecas, cuya piel, que no está expuesta habitualmente al sol, es blanca
Fototipo III	Se quema moderadamente y se pigmenta correctamente	Razas caucásicas (europeas) de piel blanca que no está expuesta habitualmente al sol
Fototipo IV	Se quema moderada o mínimamente y pigmenta con bastante facilidad y de forma inmediata al exponerse al sol	Individuos de piel morena o ligeramente amarronada, con pelo y ojos oscuros (mediterráneos, mongólicos, orientales)
Fototipo V	Raramente se quema, pigmenta con facilidad e intensidad (siempre presenta reacción de pigmentación inmediata)	Individuos de piel amarronada (amerindios, indostánicos, árabes e hispanos)
Fototipo VI	No se quema nunca y pigmenta intensamente (siempre presentan reacción de pigmentación inmediata)	Razas negras

Figura 2. Fototipos cutáneos según la clasificación del Dr. T. Fitzpatrick (9)

La mayoría de los melanomas quedan confinados a la epidermis, donde pueden permanecer varios años sin infiltrar la dermis. Durante ese periodo de tiempo se produce un crecimiento horizontal o *radial* del tumor, que es potencialmente curable simplemente con su resección. El principal problema de estos tumores ocurre en la siguiente fase de crecimiento *vertical*, puesto que es el momento en el que se genera la invasión a ganglios linfáticos, incluso a otros tejidos. Es por ello por lo que entre los principales factores de riesgo a considerar en el desarrollo de metástasis en el melanoma, se encuentra el índice

de Breslow (grosor tumoral) (3). Hay que tener en consideración que en el subtipo nodular no se distinguen las primeras fases, por lo que se considera de peor pronóstico. La relevancia de un diagnóstico precoz en el melanoma recae en que la supervivencia del individuo disminuye conforme mayor sea la profundidad alcanzada por el tumor. Actualmente esto no parece ser un problema, dado que suelen realizarse adecuados seguimientos para diagnosticar este tumor en estadios iniciales. El método más extendido y conocido por la población consiste en acudir a la consulta si se observa en una lesión cutánea la presencia de alguno de los siguientes signos sospechosos más típicos de malignización (figura 3): asimetría, bordes irregulares, heterogeneidad de color, diámetro a partir de 6 mm y la evolución (crecimiento rápido en el tiempo, cambio de color, ...). Otros signos de malignización de un nevus a tener en consideración son la presencia de sangrado y/o de inflamación (3).

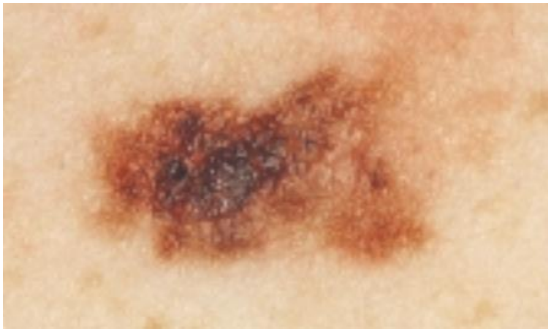


Figura 3. Melanoma maligno. Fuente: OMS (10)

Respecto a las metástasis, el principal sitio de diseminación son los ganglios linfáticos y la diseminación visceral es predominante frente a la ósea, siendo más frecuente la presencia de metástasis a nivel pulmonar que en cualquier otro órgano. En general, en el momento del diagnóstico pocos casos presentan diseminación a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) gracias a que la mayoría son diagnosticados precozmente. No obstante, el melanoma tiene una alta predisposición a desarrollar metástasis cerebrales (MC) (11). Asimismo, es importante tener en cuenta que no existen suficientes estudios que recopilen la incidencia de las metástasis cerebrales procedentes de melanoma. A pesar de ello, en un estudio publicado en el año 2017 se estimó una cifra de metástasis cerebrales en torno a los 23.598 casos nuevos al año en EE.UU (12).

Las metástasis cerebrales por melanoma presentan mal pronóstico y una supervivencia media de 4-5 meses. Desde 2011, la supervivencia global de los pacientes con melanoma en estadio IV ha mejorado significativamente con la llegada de nuevos tratamientos, tales como inhibidores de puntos de control inmunitario. Además, se sugiere la eficacia del uso de anti-PD-1 especialmente en el manejo de las metástasis cerebrales. Este fenómeno se ha observado en estudios en los cuales se ha empleado ipilimumab (anti-PD-1) e inhibidores BRAF, produciéndose una regresión activa de las lesiones metastásicas. Sin embargo, la metástasis cerebral continúa representando hoy en día una importante causa de muerte en pacientes con melanoma metastásico (13).

Para prevenir y manejar esta circunstancia, es necesario profundizar en el conocimiento exhaustivo de los factores de riesgo que intervienen en el desarrollo y pronóstico de dichas metástasis. También se observan una serie de factores asociados con una supervivencia menor, tales como el sexo masculino, la afectación cerebelosa, mayor número de metástasis cerebral, presencia simultánea de metástasis adrenal o tratamiento exclusivo con radioterapia cerebral. Existen características de índole sociodemográfica y clínica asociadas con la existencia de metástasis cerebral; no obstante, dichas particularidades no están claramente estudiadas (13).

Existe una herramienta pronóstica utilizada para predecir resultados y plantear estrategias de tratamiento en pacientes con metástasis cerebral por melanoma: el msGPA (evaluación de la clasificación pronóstica específica del melanoma) (14). Este índice, descrito en la tabla 1, clasifica a los pacientes en cuatro categorías de acuerdo con el número de metástasis y el valor que se obtenga en la escala de Karnofsky. Los pacientes que presentan un mayor msGPA tienen mejor supervivencia.

Tabla 1. Evaluación del valor pronóstico en metástasis cerebral del melanoma(GPA) (15)

Criterios de puntuación GPA			
Factor pronóstico	0	0.5	1.0
<i>Edad (años)</i>	≥ 70	< 70	
<i>Índice de Karnofsky</i>	≤ 70	80	90-100
<i>Metástasis extracraneal</i>	Presente		Ausente
<i>Número de metástasis cerebral</i>	> 4	2-4	1
<i>Presencia/ausencia de mutación BRAF</i>	Ausencia o no consta.	Presencia	
Supervivencia media (meses) según el GPA: <ul style="list-style-type: none"> ● 0-1.0= 4.9 ● 1.5-2.0= 8.3 ● 2.5-3.0= 15.8 ● 3.5-4.0= 34.1 			

Por otra parte, se asocian con mayor supervivencia factores como el tratamiento con cirugía o el uso del ya mencionado anti-PD-1 tras el diagnóstico inicial de metástasis cerebral. Además, se aprecia una mejoría significativa de la supervivencia del melanoma en pacientes con metástasis cerebral en la era de los nuevos fármacos inmunoterápicos. La supervivencia media en aquellos que presentan metástasis es superior a un año y cercana a tres años en los que se han tratado con el anticuerpo anti-PD-1. Estos resultados sugieren un importante impacto de las nuevas inmunoterapias en la prolongación de la supervivencia (13).

Asimismo, en relación con la extensión de melanoma primario a nivel del SNC, algunos autores coinciden en la existencia de una serie de variables que pueden influir de manera directa en la aparición de metástasis cerebral. Los principales factores de riesgo asociados su desarrollo son en primer lugar el ya mencionado grosor de la neoplasia, seguido de la presencia de ulceración histológica y el índice mitótico. Otros factores destacados son la presencia de mutación BRAF y la localización del tumor primario (5)(11)(16)(17)(18).

Sin embargo, los datos de prevalencia e incidencia de las metástasis cerebrales en melanoma aún no son del todo claros. Con respecto a los primeros, el rango de los datos

publicados en la literatura, entre el 2% (5) y 44.6% (19), resulta suficientemente amplio como para poder extrapolarlo a cualquier otra población diferente de la que se incluyó en esos estudios. Asimismo, los datos de incidencia son más escasos y, en cualquier caso, no existen datos epidemiológicos publicados sobre la incidencia de metástasis cerebral en melanoma en nuestra población. El estudio de estos aspectos epidemiológicos podría contribuir en la realización de un mejor manejo de los pacientes que se diagnostican de melanoma.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS

Objetivos

- 1- Determinar la incidencia de metástasis cerebral secundario a melanoma cutáneo en la población del área norte de Tenerife.
- 2- Analizar descriptivamente las características de los pacientes con metástasis cerebrales secundarias a melanoma.

Hipótesis

La incidencia reportada del melanoma en Canarias se estima en 11.7 casos por cada 100.000 habitantes (20), siendo superior a la incidencia en el conjunto de España (6.4 por cada 100.000 habitantes). Por tanto, se esperaría encontrar un alto número de casos de metástasis cerebral por esta neoplasia en Tenerife. Asimismo, a nivel mundial, una de las mayores incidencias de melanoma es la reportada en Australia que presenta una incidencia de 14.260 casos nuevos por cada 100.000 habitantes. Considerando que la población de la isla de Tenerife presenta una situación geográfica con alta radiación UV y una población con características fenotípicas I-II, y por tanto parecidas a las de Australia, esperaríamos estimar una incidencia similar.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional tipo cohorte retrospectivo en el que se han registrado los diagnósticos de melanoma primario en el HUC desde enero de 2013 a diciembre de 2015, cumpliendo con un seguimiento máximo hasta diciembre de 2019.

3.2 Población de estudio

La población de estudio incluye a todos los pacientes del área norte de la isla de Tenerife. Todos los pacientes que presentan un diagnóstico de melanoma son evaluados en el Comité de Tumores Cutáneos del Hospital Universitario de Canarias. Por ello, los registros de este comité en el periodo indicado de estudio fueron analizados para identificar a los pacientes que podían incluirse en el estudio.

3.3 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de melanoma cutáneo entre enero de 2013 y diciembre de 2015.
- Seguimiento realizado de forma íntegra en el Hospital Universitario de Canarias.
- Edad superior a los 18 años.

Criterios de exclusión

- Pacientes no evaluados en los servicios de Oncología médica y/o Dermatología del HUC.
- Pacientes que no hayan sido evaluados en Comité Multidisciplinar de Tumores Cutáneos del Hospital Universitario de Canarias.

3.4 Variables de estudio

Las variables incluidas en el estudio se distribuyen en las siguientes categorías:

1. **Variables demográficas:** edad en el momento del diagnóstico y sexo.
2. **Variables clínicas:** ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) valorado de 0 a 3 en esta muestra, déficit neurológico, epilepsia, manejo específico de las metástasis cerebrales.

La escala ECOG valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía. Esta escala se valora de 0 a 5 y sus valores son:

ECOG 0:	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
ECOG 1:	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
ECOG 2:	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
ECOG 3:	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
ECOG 4:	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
ECOG 5:	Paciente fallecido.

Figura 4. Tabla con Escala ECOG (21)

Respecto al déficit neurológico se tuvo en cuenta si el paciente presentó en algún momento del estudio una alteración cognitiva o neuromuscular que repercutiera en el desarrollo normal de su vida diaria. En relación con la epilepsia, las crisis son menos comunes en pacientes con lesiones metastásicas en comparación con tumores cerebrales primarios. En una serie retrospectiva de metástasis cerebrales, las crisis se diagnosticaron en un 24% en algún momento de la enfermedad, siendo más comunes en melanoma (67%); por este motivo se analizó su presencia en la muestra a estudio (22).

3. En relación con el tumor primario:

- Localización (extremidad superior, extremidad inferior, tronco, cabeza y cuello, otras localizaciones)
- Tipo histológico
- Índice de Breslow
- Presencia/ausencia de ulceración
- Presencia de metástasis locorregional o a distancia (óseas/viscerales/cerebrales) en el momento del diagnóstico y/o a lo largo del seguimiento
- Presencia/ausencia de mutación BRAF
- Existencia de afectación leptomeníngea

4. Biomarcador tumoral estudiado: mutación BRAF.

5. **En relación con el tratamiento:** el tratamiento sistémico en el momento inicial y a partir de la primera progresión; incluyendo si recibieron radioterapia, terapia dirigida y/o radioterapia holocraneal.

3.5 Adquisición de datos

Tras analizar las interconsultas realizadas al Comité de Tumores Cutáneos del HUC durante el periodo de estudio (HUC) se seleccionaron los pacientes diagnosticados de melanoma primario en el periodo indicado. A continuación se realizó una revisión de los informes de anatomía patológica. Todas las variables indicadas previamente se incluyeron en una base de datos creada con Microsoft Excel.

3.6 Análisis estadístico

El análisis estadístico se ha basado en el cálculo de la incidencia acumulada (IA) y la tasa de incidencia o densidad de incidencia (DI) de metástasis cerebral en paciente diagnosticado de melanoma. Para ello se han empleado las fórmulas representadas en la figura 5.

$$IA = \frac{\text{Nº de casos nuevos de una enfermedad durante el seguimiento}}{\text{Total de población en riesgo al inicio del seguimiento}}$$

$$DI = \frac{\text{Nº de casos nuevos de una enfermedad durante el período de seguimiento}}{\text{Suma de los tiempos individuales de observación}}$$

Figura 5. Fórmulas incidencia acumulada y densidad de incidencia. Fuente: fisterra (23)

Además, se ha realizado un análisis descriptivo de la cohorte de pacientes incluida en el estudio. Finalmente se realizó un análisis comparativo entre aquellos pacientes que presentaron metástasis cerebral y los que no la desarrollaron en el periodo de estudio. Se han empleado test de estadística no paramétrica para evaluar las diferencias entre grupos. Más concretamente, se emplearon la prueba exacta de Fisher o el Chi-cuadrado para la comparación de variables categóricas, mientras que se ha utilizado la W de Wilcoxon para la comparación de las variables continuas. Para la realización de estos análisis se ha

empleado el software SPSS v.20 (IBM©, Chicago), estableciéndose un nivel de significación estadística para valores de p por debajo de 0.05.

4. RESULTADOS

4.1 Características de los pacientes incluidos en el estudio

Se incluyeron un total de 117 pacientes en el estudio, de los cuales 58 eran mujeres. La edad media de los pacientes fue de 60.47 años (SD=16.48) (Tabla 2). Dentro de la clínica, en el momento del diagnóstico la mayoría se encontraba asintomático o mostraban leve sintomatología que no repercutió en su vida diaria. Este dato fue valorado mediante la escala ECOG, donde el 82.1% de los pacientes presentó un ECOG 0.

Con respecto al subtipo histológico, se encontró que el melanoma maligno de extensión superficial era el subtipo más frecuente, en un 61.2% (71 pacientes). Por otro lado, se encontraron con menor frecuencia los subtipos melanoma nodular con un 12.1% (14) y melanoma lentiginoso acral con un 8.6% (10) de los casos. Se recopilaron un total de 18.1% (21) de los pacientes que no presentaban un subtipo clasificado.

En relación con el índice de Breslow (tabla 2), en un 61.1% (66) de los pacientes era menor de 1 mm, mientras que en un 17.6 % se observó un grosor mayor de 4 mm (19 pacientes). Por otro lado, se analizó la mutación BRAF en 15 pacientes, encontrándose presencia de mutación en 8 de los 15 (53.3%); teniendo en cuenta que esta mutación no fue analizada en todas las muestras.

Con respecto a la localización del melanoma primario, se manifiesta un mayor porcentaje en tronco (26.5%), seguido de extremidad inferior (23.9%), cabeza y cuello (23,1%) y extremidad superior (18.8%). Finalmente, la mayoría de los pacientes no recibió tratamiento dirigido: 94.9% (111 pacientes) frente a un 5.1% que sí lo recibió (6 pacientes).

Tabla 2. Características generales de los pacientes incluidos en el estudio

VARIABLES	MEDIA (SD) / N (%)
Edad	60.47 (SD=16.47)
Sexo (mujer:hombre)	(59:58)
ECOG	
ECOG 0	96 (82.1%)
ECOG 1	13 (11.1%)
ECOG 2	7 (6.0%)
ECOG 3	1(0.9%)
Subtipo histológico	
Melanoma maligno de extensión superficial	71 (61.2%)
Melanoma nodular	14 (12.1%)
Melanoma lentiginoso acral	10 (8.6%)
Sin clasificar	21 (18.1%)
Índice Breslow	
<1	66 (61.1%)
1.01 - 2	11 (10.2%)
2-4	12 (11.1%)
>4	19 (17.6%)
Mutación BRAF (N=15)	8 (53.3%)
Tratamiento dirigido	6 (5.1%)
Ulceración (N=112)	23 (20.5%)
Metástasis óseas	3 (2.6%)
Metástasis viscerales	17 (14.5%)
Metástasis cerebral	5 (4.3%)
Localización	
Extremidad superior	22 (18.8%)
Extremidad inferior	28 (23.9%)
Tronco	31 (26.5%)
Cabeza y cuello	27 (23.1%)
Otra localización	9 (7.7%)

4.2 Determinación de la incidencia de metástasis cerebral y características de las mismas

La incidencia de MC fue de 5 casos en el período de estudio (3 años), representando una incidencia acumulada de 4,3% en 7 años. La tasa de incidencia total fue de 0.007 casos/año. La mediana de tiempo para el desarrollo de metástasis cerebral se estima en 5.73 años con un intervalo de confianza al 95% [5.4-6.0].

Las MC fueron más frecuentes en hombres que en mujeres (relación 4:1). Sin embargo, estos resultados no son estadísticamente significativos (p-valor=0.364). Se observa una incidencia acumulada en hombres de un 6.8% en 7 años, con una tasa de incidencia de

0.012 casos/año. En el caso de las mujeres, la incidencia acumulada fue de 1.7% en 7 años y una tasa de incidencia de 0.003 casos/año.

Dentro de los casos con MC, el 60% de ellos presentaba déficit neurológico pero ninguno llegó a desarrollar crisis epilépticas (Tabla 3). Se ha obtenido la coexistencia de diseminación en otros órganos en el 80% (4 de 5) de los pacientes (p-valor de 0.001).

Ningún subtipo histológico presenta mayor índice de diseminación a SNC, observándose 20% tanto para el melanoma de extensión superficial como para las variedades nodular y léntigo maligno. El 40% restante de MC procedieron de subtipos no clasificados. Respecto a la localización del tumor primario, el sitio de origen más frecuente fue de cabeza y cuello con un 40%, seguido por un 20% de tronco y otro 20% de extremidad inferior.

Todos los melanomas primarios con posterior MC presentaban, en el momento del diagnóstico, un grosor superior a los 4 mm. Asimismo, en el 75% de los pacientes existía ulceración. Ambos resultados son estadísticamente significativos, con valores de p-valor de 0.002 y de 0.027 respectivamente.

Finalmente, el 66.7% presentaba mutación BRAF (2 de los 3 casos en los que se hizo el test para dicha mutación). En 2 de los 5 casos de metástasis cerebral estaba registrada la presencia de la mutación de BRAF. En relación con el pronóstico de los 5 pacientes con metástasis cerebral, en 3 se pudo calcular el GPA (no disponibilidad del estado mutacional de BRAF). Dos pacientes presentaban un GPA de 1, es decir, una supervivencia global media esperada inferior a 5 meses tras el diagnóstico de las metástasis cerebrales que, en ambos casos se confirma. En el otro caso, el GPA fue de 2.5, es decir una supervivencia media de 15.8 meses. En este caso fue inferior a este periodo estimado (< 3 meses).

Tabla 3. Características de los pacientes con metástasis cerebral por melanoma

VARIABLES	MEDIA (SD) / N (%)
Edad	56.3178 (SD=21.70)
Sexo (mujer:hombre)	(1:4)
ECOG	
ECOG 0	3 (60.0%)
ECOG 1	1 (20.0%)
ECOG 2	1 (20.0%)
ECOG 3	0 (0.0%)
Déficit neurológico	3 (60.0%)
Epilepsia	0 (0.0%)
Subtipo histológico	
Melanoma maligno de extensión superficial	1 (20.0%)
Melanoma nodular	1 (20.0%)
Melanoma lentiginoso acral	1 (20.0%)
Sin clasificar	2 (40.0%)
Índice Breslow	
<1	0 (0.0%)
1.01 - 2	0 (0.0%)
2-4	0 (0.0%)
>4	3 (100.0%)
Mutación BRAF (N=3)	2 (66.7%)
Tratamiento dirigido	1 (20.0%)
Ulceración (N=4)	3 (75.0%)
Metástasis óseas	0 (0.0%)
Metástasis viscerales	4 (80.0%)
Localización	
Extremidad superior	0 (0.0%)
Extremidad inferior	1 (20.0%)
Tronco	1 (20.0%)
Cabeza y cuello	2 (40.0%)
Otra localización	1 (20.0%)

4.3 Comparación entre los pacientes con y sin metástasis cerebrales por melanoma

De los 117 pacientes con diagnóstico de melanoma incluidos en la muestra, solo un 4% acabó presentando diseminación a nivel del SNC en el periodo de 3 años de seguimiento. El diagnóstico se llevó a cabo durante los estudios de extensión con el uso de TC principalmente.

La media de edad de los sujetos diagnosticados con MC respecto a la media de edad de los pacientes diagnosticados de melanoma sin MC es muy similar, siendo de 56.32 y 60.66 años respectivamente. Además, a partir de los resultados obtenidos en este estudio

tampoco podemos concluir diferencias significativas respecto al género, el subtipo histológico ni la presencia de mutación BRAF (tabla 4).

No obstante, podemos afirmar que al igual que en la bibliografía consultada existen ciertas características que cumplen los sujetos que acabaron desarrollando MC:

En primer lugar, en más de la mitad de los casos con MC se evidenció un índice de Breslow > 4 mm (p-valor=0.002). Es importante tener en cuenta que estos casos corresponden a tres de los cinco pacientes con MC, debido a que no figuraba el índice de Breslow en dos de ellos. Por otro lado, en el 75% de los pacientes con MC existía ulceración en el momento del diagnóstico (p-valor=0.027), frente a un 88% de los pacientes con melanoma primario sin MC en los que no existía ulceración del tumor primario (tabla 4).

Además, en el momento del diagnóstico de diseminación a SNC, la mayoría de estos pacientes también presentaban diseminación a otros órganos (80%) (p-valor=0.001). Sin embargo, dentro del conjunto de los pacientes con melanoma, menos de la mitad acabaron desarrollando metástasis a distancia (11.6%).

Finalmente, la supervivencia de los pacientes sin MC es significativamente mayor que en el grupo de pacientes con MC, mostrando una mediana de supervivencia de 6.29 años con un IC al 95% [5.8 – 6.7] de frente a 2.05 años con un IC al 95% [0.9–3.2] en los pacientes con MC (figura 5) con un p-valor < 0.00001 .

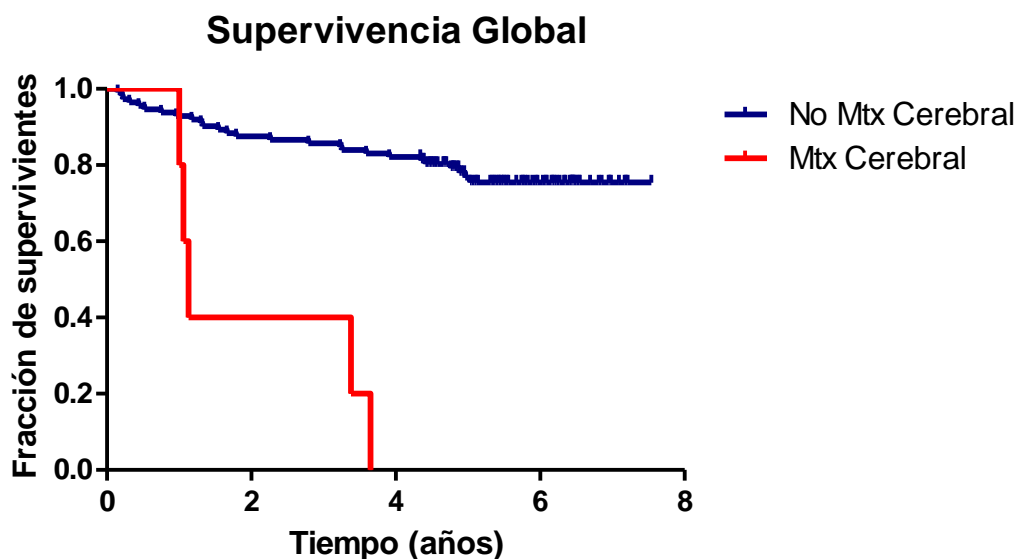


Figura 5. Gráfica de la supervivencia de los pacientes con y sin metástasis cerebral

Tabla 4. Comparación entre pacientes con y sin metástasis cerebrales por melanoma

VARIABLES	METÁSTASIS CEREBRAL		P-VALOR
	No	Sí	
	N=112, N (%)	N=5, N (%)	
Edad			0.595
Sexo			
Hombre	55 (49.1%)	4 (80.0%)	0.364
Mujer	57 (50.9%)	1 (20.0%)	
ECOG			
ECOG 0	93 (83.0%)	3 (60.0%)	0.486
ECOG 1	12 (10.7%)	1 (20.0%)	
ECOG 2	6 (5.4%)	1 (20.0%)	
ECOG 3	1 (.9%)	0 (0.0%)	
Subtipo histológico			
Melanoma maligno de extensión superficial	70 (63.1%)	1 (20.0%)	0.274
Melanoma nodular	13 (11.7%)	1 (20.0%)	
Melanoma lentiginoso acral	9 (8.1%)	1 (20.0%)	
Sin clasificar	19 (17.1%)	2 (40.0%)	
Índice Breslow			
<1	66 (62.9%)	0 (0.0%)	0.002
1.01 - 2	11 (10.5%)	0 (0.0%)	
2 - 4	12 (11.4%)	0 (0.0%)	
>4	16 (15.2%)	3 (100.0%)	
Mutación BRAF	6 (50.0%)	2 (66.7%)	1.000
Tratamiento dirigido	5 (4.5%)	1 (20.0%)	0.235
Ulceración	20 (18.5%)	3 (75.0%)	0.027
Metástasis viscerales	13 (11.6%)	4 (80.0%)	0.001
Metástasis óseas	3 (2.7%)	0 (0.0%)	1.000
Localización			
Extremidad superior	22 (19.6%)	0 (0.0%)	0.596
Extremidad inferior	27 (24.1%)	1 (20.0%)	
Tronco	30 (26.8%)	1 (20.0%)	
Cabeza y cuello	25 (22.3%)	2 (40.0%)	
Otra localización	8 (7.1%)	1 (20.0%)	
Supervivencia global (media [IC al 95%])	Media 6.29 [5.8 – 6.7]	Media 2.05 [0.9–3.2]	<0.00001

5. DISCUSIÓN

En este trabajo se ha realizado un estudio retrospectivo de 117 pacientes del Área norte de Salud con diagnóstico inicial de melanoma en un periodo de 3 años, con el objetivo principal de determinar la incidencia de metástasis cerebral secundario a melanoma, así como analizar descriptivamente las características de estos pacientes.

La incidencia de metástasis cerebral hallada fue de 5 casos en el período de estudio (3 años), representando una incidencia acumulada de 4,3% en 7 años. En un estudio publicado en 2014 por Anna M. Huismans (18) se comparó la incidencia de MC en dos subgrupos de pacientes con melanoma. En uno de ellos el melanoma primario asentaba en cabeza y cuello y en el otro en tronco y extremidades, y se obtuvieron como resultados, tras un periodo de seguimiento de 5 años, que desarrollaron metástasis cerebral un 6.7% en el primer grupo y un 4.7% en el segundo. Por tanto, podemos considerar que la incidencia acumulada obtenida en nuestro estudio es similar a la incidencia obtenida en este trabajo, cuya muestra corresponde a la población de Sydney, Australia.

Otros trabajos encontrados sobre el estudio de la incidencia de MC procedente de melanoma son el artículo retrospectivo publicado por Eszter Gorka en el año 2016 que determinó una incidencia de MC de 11.2 % en el periodo de estudio (2003-2015) recogiendo un total de 2.972 pacientes (16), cuya muestra a estudio procede de una base de datos de Budapest, Hungría. Por otro lado, Dongxiao Zhang en 2018, constató una incidencia de MC en población asiática de 1.3% estudiando un total de 116.119 pacientes en un periodo de 6 años (14).

Con respecto al estudio de la prevalencia de MC, en la bibliografía consultada nos encontramos ante un rango demasiado amplio para poder establecer una aproximación; existiendo trabajos que muestran una prevalencia de metástasis cerebral en torno al 2% (5) y otros artículos cuyos resultados estiman un 44'6% (19). En el primero de estos estudios, publicado en 2017 por Laura J.Gardner, se analizó a un total de 5500 pacientes entre 1999 y 2015. En el segundo caso, Maximilian Gassenmaier (2019) obtiene resultados que estiman una prevalencia mayor utilizando una muestra de 1457 pacientes. Estas diferencias entre los distintos estudios publicados en la literatura pueden deberse probablemente a variaciones amplias en el tamaño muestral así como el tiempo de seguimiento que se realizó en cada uno de ellos. Sin embargo, en el presente estudio no se ha analizado la prevalencia, sino la incidencia de metástasis cerebral. Esta variable

resulta de mayor relevancia clínica de cara a predecir, ante un nuevo caso de melanoma, el riesgo que puede tener asociado el desarrollar una metástasis cerebral.

Al igual que en otros trabajos, en el presente estudio se han identificado como factores de riesgo más comunes en el grupo de pacientes con metástasis un índice de Breslow >4 mm, la presencia de ulceración en el momento del diagnóstico del melanoma primario y la diseminación a otros órganos en el momento del diagnóstico de la MC.

La mediana de supervivencia tras el diagnóstico de una MC secundaria a melanoma es de 2.05 años. El dato que refleja nuestro estudio, coincide con el observado en otros artículos. Por un lado en un estudio realizado por Elham Vosoughi en 2018, se observó una supervivencia media desde el diagnóstico de MC de 12.8 meses frente a una supervivencia en pacientes sin metástasis de 60.5 meses (13). En otro estudio publicado en 2019 por Dongxiao Zhang, se recoge que la mediana de supervivencia en pacientes con MC era de 5 meses con un IC al 95% [4.5–5.5] mientras que en el grupo de pacientes sin MC fue de 15 meses con un IC al 95% [13.7-16.3] (14).

Considerando que los estudios señalan que el melanoma presenta una alta predisposición por diseminar al SNC una vez ya ha metastatizado y la baja supervivencia asociada, es necesario continuar reforzando la importancia sobre las medidas de prevención de cáncer de piel a la población general. De igual importancia es conseguir extender en el seguimiento de los pacientes con melanoma el estudio del cerebro de forma sistemática a través del uso de técnicas de estadificación más sensibles para el parénquima cerebral como la RMN o el PET.

El pronóstico depende fundamentalmente de la edad del paciente, la presencia de metástasis extracraneales, el valor que se obtenga en la escala de ECOG, el número de metástasis cerebral y la presencia o ausencia de la mutación BRAF (15).

5.1 Limitaciones del estudio

Se deben considerar varias limitaciones en el presente estudio. En primer lugar, al tratarse de un trabajo retrospectivo, incluye todas las limitaciones inherentes a este tipo de estudios. Además, cabe destacar que el seguimiento de los pacientes se llevó a cabo en un periodo corto de tiempo (entre 4 y 7 años).

En comparación con otros estudios, el número de casos de melanoma ha sido más limitado por no estar incluidos por el Comité Multidisciplinar de Tumores Cutáneos del Hospital Universitario de Canarias debido a no cumplir con los criterios de inclusión y a otros factores sociodemográficos como el posible uso de consultas privadas de dermatología frente a la asistencia a consultas del servicio público de salud. Además, no todos los pacientes han realizado un seguimiento completo a consecuencia, entre otros motivos, de que no acudían a la correspondiente consulta programada. Por todo ello, es muy probable que existan casos que no estén reflejados en este trabajo y, por tanto, que la cifra real sea mayor.

Por otra parte, cabe mencionar que el estudio de algunas variables, sobre todo las moleculares y más concretamente de la mutación BRAF no era sistemático (se realizó únicamente en 15 pacientes del total de los 117). Asimismo, sólo presentaban análisis de dicho parámetro 3 de los 5 pacientes que desarrollaron metástasis cerebral.

6. CONCLUSIÓN

La incidencia de metástasis cerebral procedente de melanoma en nuestro medio se aproxima al 4%. Ciertos factores de riesgo que se han descrito en la literatura estaban presentes en los pacientes con metástasis cerebral de este estudio, tales como el índice de Breslow > 4 mm y la presencia de ulceración. Además, en esta muestra en concreto, la aparición de síntomas relacionados con metástasis cerebral fue tardía. Por todo ello actualmente los pacientes con metástasis cerebral presentan mal pronóstico.

7. ¿QUÉ HEMOS APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?

1. La búsqueda, selección e interpretación de la información procedente de fuentes bibliográficas contrastadas como Elsevier, PubMed, UpToDate, etc.
2. Planeación y argumentación de una hipótesis de trabajo.
3. Uso de las herramientas SAP y Excel para la recopilación de datos. Además del empleo de otras herramientas informáticas para la realización del trabajo como Mendeley y SPSS.
4. Ha favorecido nuestra adaptación dentro del trabajo en equipo.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020 Hombres. Soc Española Oncol Médica. 2020;36.
2. Melanoma Maligno en la Piel: Lo que Necesitas Saber | AECC [Internet]. [cited 2020 May 1]. Available from: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-piel/melanoma>
3. Swetter Susan; Allan C Geller. Melanoma: Clinical features and diagnosis - UpToDate. [cited 2020 May 2]
4. Cancer Today [Internet]. [cited 2020 May 1]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>
5. Gardner LJ, Ward M, Andtbacka RHI, Boucher KM, Bowen GM, Bowles TL, et al. Risk factors for development of melanoma brain metastasis and disease progression: A single-center retrospective analysis. *Melanoma Res.* 2017;27(5):477–84.
6. Aceituno-Madera P, Buendía-Eisman A, Olmo FJ, Jiménez-Moleón JJ, Serrano-Ortega S. Melanoma, altitude, and UV-B radiation. *Actas Dermosifiliogr.* 2011 Apr 1;102(3):199–205.
7. Actas Dermo-Sifiliográficas [Internet]. [cited 2020 May 1]. Available from: <https://www.actasdermo.org/>
8. UV index - hourly UV index for today and tomorrow - Protect your skin from sunburn. Sunscreen [Internet]. [cited 2020 May 1]. Available from: <https://sunburnmap.com/>
9. Fototipos cutáneos. Conceptos generales | Offarm [Internet]. [cited 2020 May 1]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-fototipos-cutaneos-conceptos-generales-13074483>
10. OMS | Índice UV solar mundial [Internet]. [cited 2020 May 1]. Available from: <https://www.who.int/uv/publications/globalindex/es/>
11. Gugger A, Barnhill RL, Seifert B, Dehler S, Moch H, Lugassy C, et al. Cutaneous melanoma with brain metastasis: Report of 193 patients with new observations. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(5):1–13. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0156115>

12. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: A population-based study. *Neuro Oncol.* 2017;19(11):1511–21.
13. Vosoughi E, Lee JM, Miller JR, Nosrati M, Minor DR, Abendroth R, et al. Survival and clinical outcomes of patients with melanoma brain metastasis in the era of checkpoint inhibitors and targeted therapies. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1–7.
14. Zhang D, Wang Z, Shang D, Yu J, Yuan S. Incidence and prognosis of brain metastases in cutaneous melanoma patients: A population-based study. *Melanoma Res.* 2019;29(1):77–84.
15. Rutkowski P, Kiprian D, Dudzisz-Śledź M, Świtaj T, Michalik R, Spałek M, et al. Management of brain metastases in melanoma. *Oncol Clin Pract.* 2019;15(1):51–61.
16. ESZTER GORKA, DÁNIEL FABÓ, ANDRÁS GÉZS, KATA CZIRBESZ, GABRIELLA LISZKAY. Distance from Primary Tumor Is the Strongest Predictor for Early Onset of Brain Metastases in Melanoma. *Anticancer Res.* 2016;36:3065–70.
17. Osella-Abate S, Ribero S, Sanlorenzo M, Maule MM, Richiardi L, Merletti F, et al. Risk factors related to late metastases in 1,372 melanoma patients disease free more than 10 years. *Int J Cancer.* 2015;136(10):2453–7.
18. Huisman AM, Haydu LE, Shannon KF, Quinn MJ, Saw RPM, Spillane AJ, et al. Primary Melanoma Location on the Scalp is an Important Risk Factor for Brain Metastasis: A Study of 1,687 Patients with Cutaneous Head and Neck Melanomas. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(12):3985–91.
19. Gassenmaier M, Keim U, Leiter U, Eigentler TK, Röcken M, Gesierich A, et al. Age as key factor for pattern, timing, and extent of distant metastasis in patients with cutaneous melanoma: A study of the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(5):1299-1307.e7.
20. Alemán Herrera María Dolores Rojas Martín A, Alemán Herrera Carmen Gabás Padrón Emilio de Miguel Ruiz Magdalena Ramos Marrero María Dolores Rojas

Martín Olga Velázquez Castilla Análisis estadístico A, Ameijide Sánchez A, Galcerán Padrós J. ESTIMACIONES DE LA INCIDENCIA DE CÁNCER CANARIAS 2018.

21. Vicente Pardo JM. Impacto del dolor en la incapacidad laboral: metodología de valoración. Grados funcionales de limitación. Med Segur Trab (Madr). 2014 Mar;60(234):133–42.
22. Ceadac. Centro de Referencia Estatal de Atención al Daño Cerebral de Madrid :: Inicio [Internet]. [cited 2020 May 2]. Available from: https://ceadac.imsero.es/ceadac_01/index.htm
23. Fernández P, Díaz P, Cañedo V. Investigación: Medidas de frecuencia de enfermedad: incidencia y prevalencia Medidas de frecuencia de enfermedad [Internet]. [cited 2020 May 2]. Available from: www.fisterra.com