

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ



**«Estudio de cohortes retrospectivo para estudiar la morbi-
mortalidad por melanoma en el área de salud de Elda en el periodo
2005-2016»**

Departamento de Medicina Clínica

TESIS DOCTORAL

Adel Abuomar

Julio 2017

D. JAVIER FERNANDEZ SÁNCHEZ, director del Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo “Estudio de cohortes retrospectivo para estudiar la morbi-mortalidad por melanoma en el área de salud de Elda en el periodo 2005-2016” presentado por Don. Adel Abuomar. Bajo la dirección del Dr. Don Rafael Durán y del Dr. Don Vicente Gil Guillén.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a 12 de Julio de 2017



Prof. J. Fernández
Director
Dpto. Medicina Clínica



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante

Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450 □

c.electrónico: med.psiqui@umh.es

"Sólo hay un bien: el conocimiento. Sólo hay un mal: la ignorancia."(Sócrates)

"El conocimiento nos hace responsables."(Ernesto "Che" Guevara)



A mi padre siempre presente en mi vida, a mi madre que me da vida y mi hermana Maison fuente de mi inspiración, fuerza y ánimo. A mis hermanos mayores Nabil, Basel y Randa que me cuidaban y siempre confiaban en mí. A mis hermanas pequeñas, Lubna mi satélite y Hilda nuestra fuente de alegría. A mi sobrina Balqees, la mas pequeña y mas bonita de toda la familia.



Agradecimientos

Al Dr. Rafael Durán, jefe del servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Elda, por acceder a co-dirigir esta tesis, dedicando su tiempo para ayudarme a que este proyecto saliera adelante.

A Dr. Vicente Francisco Gil Guillén, profesor del Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández, por acceder a co-dirigir esta tesis, orientándome y asesorándome en cada detalle.

Al servicio de Anatomía patológica del Hospital de Elda, celadores, técnicos y médicos presentes y jubilados por todo el apoyo y la ayuda en llevar a cabo este trabajo.

A mi compañero celador del servicio de Anatomía Patológica Manolo López Diego-Madrado, a la supervisora del servicio de anatomía patológica María del mar Menchón Pinar por su inestimable ayuda en la recogida de la base de datos.

A mi compañera Sonia Alonso por su gran ayuda, consejos y ánimo.

A Dr. Jose Antonio Quesada bioestadístico de la Universidad Miguel Hernández, por su trabajo y su inestimable ayuda en la interpretación de los resultados.

A Dr. Ignacio Aranda, jefe del servicio de patología del Hospital General Universitario de Alicante, por enseñarme el oficio de esta especialidad, además de muchas otras cosas que me han sido muy útiles en mi vida laboral, social y personal.

A mis compañeros y mis adjuntos durante los años de mi residencia en el Hospital General Universitario de Alicante: A todos los compañeros quienes me enseñaron y me aconsejaron desde que empecé esta especialidad.

A todos, gracias.

Don VICENTE FRANCISCO GIL GUILLÉN y Don. RAFAEL DURAN GARCÍA,
como Directores de Tesis Doctoral

CERTIFICAN

Que el trabajo “Estudio de cohortes retrospectivo para estudiar la morbi-mortalidad por melanoma en el área de salud de Elda en el periodo 2005-2016” realizado por Don. Adel Abuomar ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a 12 de Julio de 2017.

Fdo. Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén
Director
Tesis Doctoral

Fdo. Dr. Rafael Durán García
Director
Tesis Doctoral



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante

Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450

c.electrónico: med.psiqui@umh.es



CONTENIDO

ÍNDICE	7
ÍNDICE DE TABLAS	12
ÍNDICE DE FIGURAS	15
ABREVIATURAS	17
ABSTRACT	19
I. INTRODUCCIÓN	20
1. Melanoma	21
1.1 Definición y embriología	21
1.2 Histología.....	21
1.3 Historia del melanoma	21
1.4 Epidemiología	22
1.4.1 Incidencia y mortalidad	22
1.4.2 Situación en Europa	26
1.4.3 Situación en España	29
1.4.3.1 Incidencia	30
1.4.3.2 Mortalidad	32
1.4.3.3 Supervivencia	38
1.5 Etiología	39
1.6 Diagnóstico	39
1.6.1 Diagnóstico clínico	39
1.6.2 Diagnóstico histopatológico.....	40
1.6.3 Estudio I.H.Q del melanoma	40
1.6.3.1 Proteína S100.....	41
1.6.3.2 HMB-45	41
1.6.3.3 Melana A	41
1.6.3.4 Anticuerpos con valor pronóstico.....	41
1.6.3.5 Ki67.....	41
1.6.3.6 Bcl-2.....	41
1.6.3.7 Ciclina D1.....	42
1.6.3.8 P53	42
1.7 Estadaje del melanoma cutáneo	42
1.8 Clasificación clínico-patológica de Clark	47
1.8.1 Melanoma de extensión superficial (MES)	47
1.8.2 Melanoma nodular (MN)	48
1.8.3 Lentigo maligno de melanoma (LMM)	48
1.8.4 Melanoma lentiginoso acral (MLA)	48
1.8.5 Variantes histológicas raro del melanoma	49
1.8.6 Melanoma desmoplásico (MD).....	49
1.8.7 Melanoma maligno de las mucosas (MMM)	49
1.8.8 Melanoma uveal	50
1.8.9. Tipo celular.....	50
1.9 Factores de riesgo	50
1.9.1 Factores de riesgo relacionados con medio ambiente.....	50
1.9.1.1 Exposición a los rayos ultravioletas (RUV)	50
1.9.1.2 Fármacos	51
1.9.1.3 Químicos	51
1.9.1.4 Hormonas.....	51
1.9.1.5 Otros.....	51
1.9.2 Factores individuales	51
1.9.2.1 Fenotipo cutáneo	51
1.9.2.2 Nevus.....	52
1.9.2.3 Predisposición genética	53

1. CDKN2A	53
2. CDK4	53
3. MC1R	53
4. BRAF	54
1.10 Factores pronósticos	55
1.10.1 Factores pronósticos según estadio clínico	55
1.10.1.1 Factores pronósticos en estadio I y II	55
1.10.1.2 Factores pronósticos en estadio III	55
1.10.1.3 Factores pronósticos en estadio IV	56
1.10.2 Factores Pronósticos Independientes.....	56
1.10.2.1 Índice de Breslow	56
1.10.2.2 Índice mitótico	57
1.10.2.3 Ulceración	57
1.10.2.4 Linfocitos intratumorales.....	58
1.10.2.5 Fase de crecimiento tumoral	58
1.10.2.6 Regresión	59
1.10.2.7 Invasión linfovascular.....	59
1.10.2.8 Invasión perineural	59
1.10.2.9 Satelitis microscópica (SM), microsátélites.....	59
1.10.2.10 Sexo	60
1.10.2.11 Edad	60
1.10.2.12 Tipo histológico	61
1.10.2.13 Ganglio centinela	61
1.10.2.14 Metástasis	62
A. Metástasis ganglionar	62
B. Metástasis a distancia	63
1.11 Tratamiento	63
1.11.1 Escisión quirúrgica	63
1.11.2 Radioterapia	63
1.11.3 Inmunoterapia	64
1.11.3.1 Interferón (IFN- α)	64
1.11.3.2 Citoquinas	64
1.11.3.3 Inmunoterapia adoptiva	64
1.11.3.4 Vaccina	64
1.11.4 Quimioterapia	64
1.11.5 Terapia dirigida	65
1.11.6 La oncogúa del melanoma de la comunidad valenciana	65
1.11.7 Protocolos de seguimiento	68
1.12 Prevención del melanoma	69
1.12.1 Prevención primaria.....	69
1.12.2 Prevención secundaria	69
II. HIPÓTESIS	70
III. OBJETIVOS	72
1. Objetivo generales	73
2. Objetivo específicos	73
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	74
1. Diseño del estudio.....	75
2. Población del estudio	75
3. Tamaño de la muestra	75
4. Análisis epidemiológico.....	75
5. Análisis estadístico	75
6. Muestreo.....	76

7. Criterios de selección	76
7.1 Criterios de inclusión.....	76
7.2 Criterios de exclusión	76
8. Variables estudiadas	76
8.1 Edad.....	77
8.2 Sexo	77
8.3 Procedencia	77
8.4 Tipo histológico	77
8.4.1 Melanoma de extensión superficial (MES)	77
8.4.2 Melanoma nodular (MN)	78
8.4.3 Lentigo maligno de melanoma (LMM)	78
8.4.4 Melanoma lentiginoso acral (MLA)	78
8.5 Niveles de Clark.....	79
8.6 Índice de Breslow	79
8.7 Ulceración	79
8.8 Índice mitótico	80
8.9 Invasión perivascular.....	80
8.10 Invasión perineural	80
8.11 Satelitosis microscópica	80
8.12 Ganglio Centinela	80
8.13 Estadio clínico	80
8.14 Resección	80
8.15 Tratamiento adyuvante con Interferón (IFN- α)	81
9. Diagnóstico histopatológico.....	81
V. RESULTADOS	83
1. Incidencias.....	84
2. Descriptivos univariantes.....	89
2.1 Edad.....	93
2.2 Sexo	94
2.3 Procedencia	95
2.4 Tipo histológico	96
2.5. Niveles de Clark.....	96
2.6 Índice de Breslow	97
2.7 Ulceración	98
2.8 Índice mitótico	99
2.9 Localización	100
2.10 Invasión vascular, perineural y satelitosis microscópica	100
2.11 Ganglio centinela	100
2.12 Estadio clínico	101
2.13 Estado del paciente.....	101
2.14 Causa de muerte	102
2.15 Tratamiento adyuvante con Interferón (IFN- α)	102
2.16 Resección	102
1.3. Mortalidad global	103
1.4. Mortalidad por melanoma.....	134
V. DISCUSIÓN	163
1. Metodología. Limitaciones del estudio.....	164
2. Análisis de los datos	165
2.1 Incidencia	165
2.2 Mortalidad	168
2.3 Analisis de factores	170

2.3.1 Edad.....	170
2.3.2 Sexo	171
2.3.3 Procedencia.....	171
2.3.4 Tipo histológico	171
2.3.5 Niveles de Clark.....	172
2.3.6 Índice de Breslow	172
2.3.7 Ulceración	173
2.3.8 Localización	174
2.3.9 Índice mitótico	175
2.3.10 Invasión vascular, perineural y satelitosis microscópica	176
2.3.11 Ganglio centinela	176
2.3.12 Estadio clínico	177
2.3.13 Estado del paciente.....	177
2.3.14 Causa de muerte	177
2.3.15 Tratamiento adyuvante con Interferón (IFN- α).....	178
2.3.16 Resección	178
VI. CONCLUSIONES	179
REFERENCIAS	181
ANEXOS	201
Anexo 1. Protocolo de melanoma según el Colegio Americano de Patólogos.....	202



ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Defunciones por causas de muerte por sexo y grupos de edad. Resultados por Comunidad autónoma de residencia. Fuente: Instituto Nacional de Estadística
- Tabla 2. TNM Staging Categories for Cutaneous Melanoma
- Tabla 3. Anatomic Stage Groupings for Cutaneous Melanoma
- Tabla 4. Differences Between the 6th Edition (2002) and the Recommended 7th Edition (2009) of the Melanoma Staging System
- Tabla 5. Factores de riesgo para melanoma
- Tabla 6. Protocolo de tratamiento según la oncología de la Comunidad Valenciana
- Tabla 7. Protocolo de tratamiento según la oncología de la Comunidad Valenciana en estadio clínico III
- Tabla 8. Protocolo de tratamiento según la oncología de la Comunidad Valenciana en estadio clínico IV
- Tabla 9. Protocolo de seguimiento de paciente con MMC según la oncología de la comunidad valenciana
- Tabla 10. Número de casos de melanoma, población e incidencia de melanoma en el departamento de Salud de Elda, por años para ambos sexos. Incidencia por cada 100.000 habitantes ajustada por grupos quinquenales de edad (método directo; población estándar europea 2013)
- Tabla 11. Incidencia del melanoma durante el periodo completo 2005-2016 separada por sexo. Incidencia por cada 100.000 habitantes ajustada por grupos quinquenales de edad (método directo; población estándar europea 2013)
- Tabla 12. Incidencia del melanoma por periodos y separada por sexo. Incidencia por cada 100.000 habitantes ajustada por grupos quinquenales de edad (método directo; población estándar europea 2013)
- Tabla 13. Número de casos de melanoma, población e incidencia de melanoma en el departamento de Salud de Elda, por años y sexo. Incidencia por cada 100.000 habitantes ajustada por grupos quinquenales de edad (método directo; población estándar europea 2013)
- Tabla 14. Descripción de los variables estudiados
- Tabla 15. La edad mínima, media y máxima de los pacientes para ambos sexos en nuestro estudio
- Tabla 16. La edad mínima, media y máxima de los pacientes separada por sexo en nuestro estudio
- Tabla 17. Tasa mortalidad global ajustada por edad en el departamento de Salud de Elda durante todo el periodo de estudio. TAE: tasa mortalidad ajustada por edad (método directo, población estándar europea 2013)
- Tabla 18. Tasa de mortalidad global ajustada por edad en el departamento de Salud de Elda durante todo el periodo de estudio 2005-2016 separada por sexo. TAE: tasa mortalidad ajustada por edad (método directo, población estándar europea 2013)
- Tabla 19. Tasa mortalidad global ajustada por edad en el departamento de Salud de Elda, separada por sexo, durante los periodos. TAE: tasa mortalidad ajustada por edad (método directo, población estándar europea 2013)
- Tabla 20. Relación de mortalidad global y los años de estudio, procedencia, edad y sexo
- Tabla 21. Relación de mortalidad global y los variables estudiados en MMC
- Tabla 22. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en cada categoría
- Tabla 23. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de

curvas de supervivencia

Tabla 24. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en cada categoría según localización

Tabla 25. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia global según localización

Tabla 26. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en cada categoría.

Tabla 27 P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia.

Tabla 28. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en cada categoría según estadio clínico

Tabla 29. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según estadio clínico

Tabla 30. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en cada categoría según adyuvancia

Tabla 31. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según adyuvancia

Tabla 32. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en cada categoría según índice de Breslow

Tabla 33. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según índice de Breslow

Tabla 34. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en cada categoría según ulceración

Tabla 35. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según ulceración

Tabla 36. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en índice mitótico ≤ 1 y > 1

Tabla 37. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia en índice mitótico ≤ 1 y > 1

Tabla 38. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en índice mitótico ≤ 1 y > 1

Tabla 39. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según índice mitótico 1-3 y > 3

Tabla 40. Riesgos estimados por regresión de cox para mortalidad global ajuste simple para cada variable por separado

Tabla 41. Modelo de Cox multivariante para mortalidad global

Tabla 42. Indicadores del modelo

Tabla 43. Tasa de mortalidad asociada al melanoma ajustada por edad en el departamento de Salud de Elda durante todo el periodo de estudio. TAE: tasa mortalidad ajustada por edad (método directo, población estándar europea 2013)

Tabla 44. Tasa mortalidad asociada ajustada por edad en el departamento de Salud de Elda durante todo el periodo 2005-2016 de estudio separada por sexo. TAE: tasa mortalidad ajustada por edad (método directo, población estándar europea 2013)

Tabla 45. Tasa mortalidad asociada ajustada por edad en el departamento de Salud de Elda, separada por sexo, durante los periodos 2005-2008, 2009-2012, 2013-2016. TAE: tasa mortalidad ajustada por edad (método directo, población estándar europea 2013)

Tabla 46. Relación de mortalidad asociada y los variables generales estudiados

Tabla 47. Relación de mortalidad por melanoma y los variables estudiados en MMC

Tabla 48. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en cada categoría según el tipo histológico

Tabla 49. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según el tipo histológico

Tabla 50. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en cada categoría según localización

Tabla 51. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según localización

Tabla 52. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en cada categoría según ganglio centinela

Tabla 53. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según ganglio centinela

Tabla 54. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en cada categoría según estadio clínico

Tabla 55. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según estadio clínico

Tabla 56. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en cada categoría según adyuvancia

Tabla 57. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según adyuvancia

Tabla 58. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según índice de Breslow

Tabla 59. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en cada categoría según ulceración

Tabla 60. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según ulceración

Tabla 61. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en índice mitótico ≤ 1 y > 1

Tabla 62. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según índice mitótico ≤ 1 y > 1

Tabla 63. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en índice mitótico 1-3 y > 3

Tabla 64. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según índice mitótico 1-3 y > 3

Tabla 65. Riesgos estimados por regresión de cox para mortalidad por melanoma. Ajuste simple para cada variable por separado

Tabla 66. Modelo de Cox multivariante para mortalidad por melanoma

Tabla 67. Indicadores del modelo

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Incidencia del melanoma cutáneo en el mundo en 2012 según GLOBUCAN
- Figura 2. Riesgo acumulado del melanoma cutáneo en el mundo en 2012 según GLOBUCAN
- Figura 3. Tasa de incidencia del melanoma cutáneo en Europa en 2012 según EUCAN
- Figura 4. Tasas de incidencia y mortalidad del melanoma cutáneo para ambos sexos en Europa en 2012 según EUCAN
- Figura 5. Tasas de incidencia, mortalidad y prevalencia del MMC en Europa en 2012 según EUCAN
- Figura 6. Tasas de incidencia y mortalidad de las principales neoplasias malignas en España para ambos sexos en 2012 según EUCAN
- Figura 7. Defunciones por melanoma en España durante el periodo de 1980- 2015. Fuente: Instituto nacional de estadística
- Figura 8. Defunciones por melanoma en la Comunidad Valenciana durante el periodo de 1980- 2015. Fuente: Instituto nacional de estadística
- Figura 9. Defunciones por melanoma en España en 2015. Fuente: Instituto nacional de estadística
- Figura 10. Tasas mortalidad del melanoma cutáneo en Europa en 2012 según EUCAN
- Figura 11. Evolución de la incidencia del melanoma por años para ambos sexos
- Figura 12. Evolución de la incidencia del melanoma por años separada por sexo en el departamento de Salud de Elda
- Figura 13. Distribución del melanoma según procedencia
- Figura 14. Distribución del melanoma según sexo durante el periodo de nuestro estudio
- Figura 15. Distribución del melanoma en el área de salud Elda
- Figura 16. Distribución del tipo histológico en MMC
- Figura 17. Distribución del índice de Breslow en MMC
- Figura 18. Distribución de la ulceración en MMC
- Figura 19. Distribución del índice mitótico en MMC
- Figura 20. Distribución del melanoma según localización
- Figura 21. Distribución del melanoma según estadio clínico
- Figura 22. Distribución de los fallecidos por causa
- Figura 23. Distribución de la mortalidad global por grupos de edad
- Figura 24. Distribución de la mortalidad global por sexo
- Figura 25. Relación entre la mortalidad global y localización anatómica del melanoma
- Figura 26. Relación entre la mortalidad global y el estadio clínico
- Figura 27. Relación entre la mortalidad global y tipo del melanoma
- Figura 28. Relación entre la mortalidad global y la ulceración en MMC
- Figura 29. Relación entre la mortalidad global y el índice de Breslow en MMC
- Figura 30. Relación entre la mortalidad global e índice mitótico en MMC
- Figura 31. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad total según el tipo histológico
- Figura 32. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad total según localización
- Figura 33. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad total según ganglio centinela
- Figura 34. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad total según estadio clínico
- Figura 35. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad total según adyuvancia
- Figura 36. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad total según índice de Breslow
- Figura 37. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad total según ulceración
- Figura 38. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad total según índice mitótico ≤ 1 y

> 1

Figura 39. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad global en índice mitótico 1-3 y > 3

Figura 40. Función de supervivencia para el modelo multivariante

Figura 41. Relación entre la mortalidad asociada y la edad de los pacientes

Figura 42. Relación entre la mortalidad asociada y el sexo de los pacientes

Figura 43. Relación entre la mortalidad asociada y la ulceración en MMC

Figura 44. Relación entre la mortalidad asociada y el índice mitótico

Figura 45. Relación entre la mortalidad asociada y el tipo histológico

Figura 46. Relación entre la mortalidad asociada y el índice de Breslow

Figura 47. Relación entre la mortalidad asociada y la localización

Figura 48. Relación entre la mortalidad asociada y el estadio clínico

Figura 49. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad por melanoma según el tipo histológico

Figura 50. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad por melanoma según localización

Figura 51. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad por melanoma según ganglio centinela.

Figura 52. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad por melanoma según estadio clínico

Figura 53. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad por melanoma según adyuvancia

Figura 54. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad por melanoma según índice de Breslow

Figura 55. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad por melanoma en ulceración

Figura 56. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad por melanoma en índice mitótico ≤ 1 y > 1

Figura 57. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad por melanoma en índice mitótico 1-3 y > 3

Figura 58. Función de supervivencia para el modelo multivariante

ABREVIATURAS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
BSGC	Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EUCAN	European Cancer observatory
FAMMM	Syndrom (familial atypical mole/malignant melanoma syndrom)
FDA	Food and Drug Administration
GC	Ganglio centinela
GLOBOCAN	Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence
HDI	High dose Interferon
HE	Hematoxilina-eosina
IC	Intervalo de confianza
IHQ	Inmunohistoquímico
ISNS	International Society Nodal Sentinel
LAE	Linfadenectomía electiva
LAR	Linfadenectomía regional
LAT	Linfadenectomía terapéutica
LDI	Low dose Interferon
LMM	Léntigo maligno melanoma
LS	Linfadenectomía selectiva posterior
ME	Melanoma extra cutáneo
MES	Melanoma de extensión superficial
MINITUB	Minimal Sentinel Node Tumor Burden
MLA	Melanoma lentiginoso acral
MMC	melanoma maligno cutáneo
MN	Melanoma nodular
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NMC	Nevus melanocítico congénito
N-RAS	Gen de la familia RAS
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
P53	Proteína supresora de tumores
RUV	Rayos ultravioletas
SA	Supervivencia asociada
SEER	Registro de Epidemiología de la Vigilancia y Resultados Finales
SG	Supervivencia global

SLE Supervivencia Libre de Enfermedad

SM Satelitis microscópica

TIL Infiltrado linfocitario asociado al tumor

TIL Tumor Infiltrating Lymphocytes

TNM (Tumor – Nodes – Metastases) Tumores – ganglios – metástasis

UV Ultravioleta



ABSTRACT

Introducción: El melanoma es una neoplasia maligna de los melanocitos. Es un tumor con alta capacidad metastásica y unas tasas de incidencia y mortalidad en aumento. El melanoma cutáneo constituye el 95% de todos los melanomas, el resto se presentan como lesiones extra cutáneas: oculares, de la mucosa, del tracto gastrointestinal, del tracto urinario, de las leptomeninges y de ganglios linfáticos (melanoma de origen desconocido y primarios ganglionares).

Objetivo: Estudio de cohortes retrospectivo para estudiar la morbi-mortalidad por melanoma en el área de salud de Elda en el periodo 2005-2016. El objetivo principal en nuestro estudio es cuantificar la tasa de incidencia ajustada por edad de melanoma en los últimos 12 años en el departamento de Elda. Como objetivos secundarios, hemos planteado valorar si existen diferencias por sexo de esas tasas, cuantificar las tasas de supervivencia valorando tanto la mortalidad global como aquella producida por melanoma, y, por último, conocer que factores que se asocian a la mortalidad global como aquella producida por melanoma.

Material y método: Se valoraron un total de 206 pacientes con melanoma maligno primario de cualquier localización con los resultados de la primera biopsia diagnóstica disponibles, en el área de salud de Elda en el periodo 2005-2016. Del total, 186 eran melanomas malignos cutáneos, 10 melanomas metastásicos de origen desconocido, 6 melanomas oculares y 4 melanomas de mucosa. Se ha realizado un análisis estadístico completo de mortalidad global, mortalidad asociada y los factores que se asocian a ellos.

Resultados: Nuestros resultados muestran una tasa de incidencia del periodo completo de 10.6 y 9.4 por 100.000 habitantes para hombres y mujeres respectivamente, siendo la diferencia no significativa. Unas tasas de mortalidad global durante periodo completo de 2.6 y 2.3 para varones y mujeres respectivamente y unas tasas de mortalidad asociada de 1.3 por 100.000 habitantes para hombres y mujeres respectivamente, siendo la diferencia no significativa. Por periodos de 2005-2008, 2009-2012, 2013-2016, se destaca una tendencia en aumento significativo de la mortalidad por melanoma en mujeres con tasas del 0.0, 1.6 y 2.2 por 100.000 habitantes.

Conclusión: La tasa de incidencia del melanoma en el área de salud de Elda en los últimos 12 años es alta, superior a la nacional e inferior a la europea, sin presentar diferencias significativas. Por sexo, esas tasas han sido superiores a las nacionales e inferiores a las europeas en varones y superiores a las nacionales y europeas en mujeres, sin ser significativas. Sin embargo, existe una tendencia significativa en aumento de la mortalidad por melanoma en mujeres. Se detecta, además, un perfil de variables asociado a la mortalidad por melanoma.



I. INTRODUCCIÓN

1. MELANOMA

1.1 DEFINICIÓN Y EMBRIOLOGÍA

El melanoma es una neoplasia maligna de los melanocitos. Es un tumor con alta capacidad metastásica y unas tasas de incidencia y mortalidad en aumento. El melanoma cutáneo constituye el 95% de todos los melanomas, el resto se presentan como lesiones extra cutáneas: oculares, de la mucosa, del tracto gastrointestinal, del tracto urinario, de los leptomeninges y de ganglios linfáticos (melanomas de origen desconocido y primarios ganglionares) (1). Las diversas localizaciones de los melanocitos, de donde se origina el melanoma, se explica por la migración de los melanocitos durante la vida embrionaria desde la cresta neural hacia la piel, retina y leptomeninges, y hacia el oído interno y el corazón como se ha mostrado últimamente (2-4).

1.2 HISTOLOGÍA

La epidermis presenta dos tipos de células dendríticas a parte de los queratinocitos. Los melanocitos y las células de Langerhans. El sistema de pigmentación de la piel es una consecuencia de reacciones complejas con numerosos sitios para una disfunción potencial. La melanina se produce en los organelas citoplasmáticos de melanocitos que se llaman melanosomas. Este pigmento se transfiere aproximadamente a 36 queratinocitos con el objetivo de formar una capa alrededor de los núcleos basales para protegerlos de los rayos UVA (5).

1.3 HISTORIA DEL MELANOMA

El tumor negro (melas, negro/ oma, tumor), con este nombre Hipócrates en el siglo V a.C., llamaba al melanoma. Posteriormente, Rufus de Éfeso en el siglo II d.C.), médico seguidor de la escuela hipocrática, describió diferentes tipos de cáncer de piel. Desde entonces y hasta el siglo XV no figuraban referencias claras en la literatura médica europea sobre este tema. Fue entonces y en periodo entre los años 1650-1760 cuando varios autores describieron tumores negros metastásicos fatales con un fluido negro en el cuerpo (6).

En el siglo XVIII, el médico inglés John Hunter extirpó el primer melanoma, desconociendo este tumor anteriormente, documentado en la bibliografía médica occidental. Más tarde, en siglo XIX, René Laënnec fue el primero en reconocer el melanoma como una entidad distinta, introduciendo el término mélanose o melanosis. Posteriormente, y en el mismo siglo otros médicos tal como Jean Cruveilhier y William Norris describieron el melanoma en sus publicaciones(6).

Solo en 1838, el patólogo escocés Robert Caswell introdujo el término melanoma por primera vez en la literatura, en el capítulo destinado a la enfermedad en su libro *Pathological anatomy, illustrations of the elementary forms of disease* (6).

1.4 EPIDEMIOLOGÍA

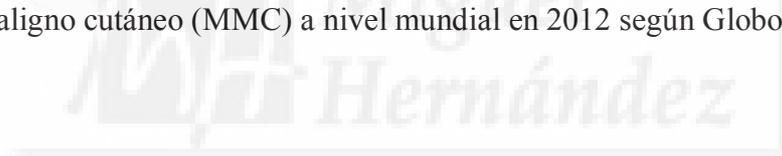
El melanoma maligno es una de las neoplasias más agresivas del hombre, responsable del 60% de las muertes por las neoplasias cutáneas.

1.4.1 INCIDENCIA Y MORTALIDAD

La tasa de incidencia del melanoma ha aumentado de manera alarmante desde los años 70 y hasta los principios del siglo XXI. Se estima que el aumento anual de la tasa de incidencia, a nivel mundial, ha sido de 3-7% por año en raza caucásica para ambos sexos doblando las tasas cada 10-20 años. (7, 8). Este dato es atribuible a la detección precoz del melanoma, la conciencia ciudadana de este problema y el aumento de la exposición natural y artificial a los rayos UVA. (9-12).

Las tasas de incidencia más altas se han observado durante los años 70 en Australia y Nueva Zelanda de hasta 60 casos por 100.000 habitantes por año. (13)

En 2002, se han diagnosticado en todo el mundo, aproximadamente, 79.000 casos de melanoma en hombre y 81.000 casos en mujeres, de los cuales el 80% eran en personas de raza caucásica en América del norte, Australia, Nueva Zelanda y Europa. Entonces, el melanoma maligno era la decimoquinta y decimosexta neoplasia maligna más frecuente en hombre y mujeres respectivamente. En Europa era la decimosexta y octava, en América del Norte tenía el sexto y el quinto lugar, mientras en Australia y nueva Zelanda era la cuarta y la tercera en hombre y mujeres respectivamente. En 2002 han fallecido 22.000 hombre y 19.000 mujeres aproximadamente a causa del melanoma en todo el mundo(14, 15). En la fig.1 se observa la tasa de la incidencia del melanoma maligno cutáneo (MMC) a nivel mundial en 2012 según Globocan (16).



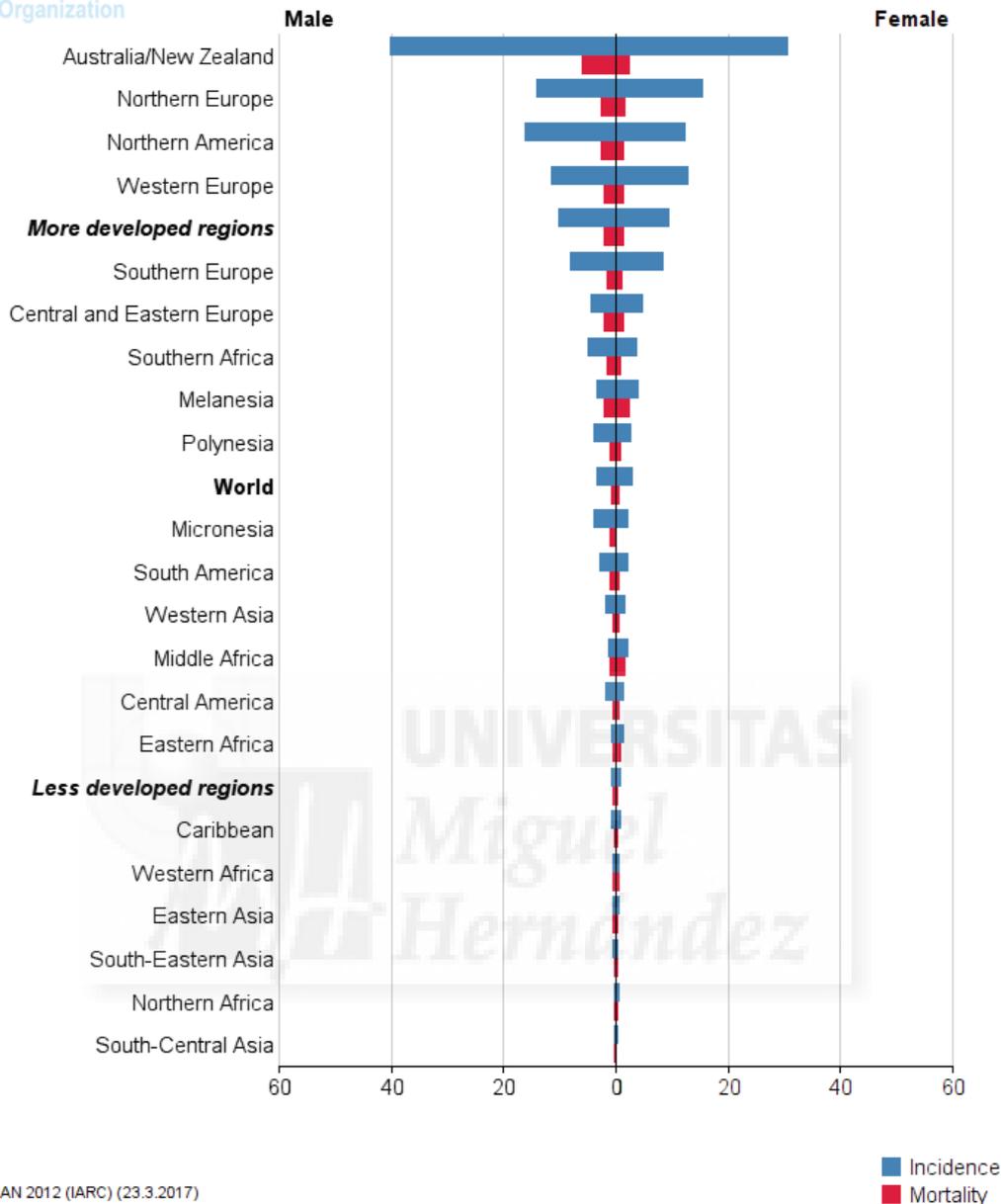


Fig. 1. Incidencia del melanoma maligno cutáneo en el mundo en 2012 según GLOBOCAN

En los EEUU las tasas de incidencia de MMC en población caucásica eran de 25.4 y 16.9 por 100.000 habitantes por año desde 2003 hasta 2007. Desde los años 90 y adelante, según estudios realizados en Australia, Nueva Zelandia y otros países del norte y este de Europa y EEUU, se ha notado una estabilización y disminución de las tasas de incidencia en ambos sexos especialmente en jóvenes. (17). En cambio, se ha observado un aumento dramático en mayores de 60 años, especialmente en varones. En los EEUU se ha notado un cambio anual medio de 6.15% para mayores de 60 años entre los años 1992-2005 (18).

Por localización anatómica, la tasa de incidencia ha aumentado de manera muy marcada en sitios expuestos al sol de manera intermitente mientras este aumento ha

sido moderado en piel de cabeza y cuello. Por sexo, en los hombres el aumento ha sido en tronco y en mujeres en extremidades (19- 23).

En el análisis del Registro de Epidemiología de la Vigilancia y Resultados Finales SEER, se ha observado aumento del melanoma en todos los estadios entre los años 1988-1997 con un marcado aumento de los melanomas localizadas e in situ (10). En los EEUU, norte de Europa y Australia las tasas eran muy altas durante los años 80 y por lo tanto el aumento no ha sido marcado desde los mediados de los 90 (24, 25, 26), en contraste en países de sur y el este de Europa y los países latinos las tasas se han aumentado (25, 27), mientras en Asia las tasas han sido estables (28). No se dispone de datos suficientes para describir el cambio de las tasas entre la población africana.

Los estudios realizados entre los años 70 y hasta los últimos años del siglo XX muestran que el aumento de las tasas de incidencia del melanoma se debe al aumento de los melanomas finos mientras el número de los melanomas gruesos ha sido estable relativamente. La incidencia de los melanomas finos está asociada a las poblaciones con mayor tasa de incidencia mientras la incidencia en melanomas gruesas no ha sufrido marcado cambio en poblaciones con menor tasa de incidencia. (29, 30).

Las tasas de la mortalidad no han tenido el mismo patrón temporal que han tenido las tasas de incidencia, ya que se observaba una disminución de la tasa de la mortalidad en poblaciones con mayor tasa de incidencia como lo son Australia, EEUU y países del norte y occidente de Europa (25 , 26, 31).

El melanoma maligno se consideraba una de las neoplasias malignas con peor pronóstico en los años 50 y 60, pero desde mediados de los años 70, se ha visto una disminución en la tasa de mortalidad a pesar del continuo aumento en la tasa de incidencia. La supervivencia ha mejorado sustancialmente, especialmente en países con alta incidencia(14).

La distribución geográfica de la tasa de mortalidad y tasa de incidencia del melanoma son muy variables, observándose una mayor magnitud de ambos indicadores en países con predominio de la raza caucásica y menor magnitud en países con predominio de las razas negra y asiática. En raza caucásica, en general, esas tasas se aumentan con acercamiento geográfico al ecuador (14). En cambio, en Europa esas tasas son mayores en países del norte que en los países del sur. Esta paradoja se explica por el fenotipo cutáneo de los habitantes del norte de Europa y el estado del bienestar en estos países, con tasas de incidencia en aumento y unas tasas de mortalidad relativamente bajas (25).

El contraste en la tasa de incidencia entre la raza caucásica y las raza negra y asiática es evidente, con tasas 15 veces mayores en personas de raza caucásica que la raza negra en la misma población de países como EEUU, Sur África y Zimbabue (32). Este mismo fenómeno se observa en raza asiática (33, 34) y en países del sur y centro de América (35).

En las dos razas no caucásicas el tipo de melanoma más frecuente es el melanoma lentiginoso acral que afecta a áreas no pigmentadas. A pesar la poca frecuencia de este tipo de melanoma cutáneo, este tipo se diagnostica en fases avanzadas aumentando la tasa de mortalidad (36-38).

La tasa de mortalidad varía de 1 a 3 casos por 100.000 habitantes en el hemisferio norte hasta los 5-10 casos por 100.000 habitantes en países del hemisferio sur como Australia y Nueva Zelanda (39). En la fig. 2 podemos observar el riesgo acumulado del melanoma cutáneo en el mundo en 2012 según Globocan (16).

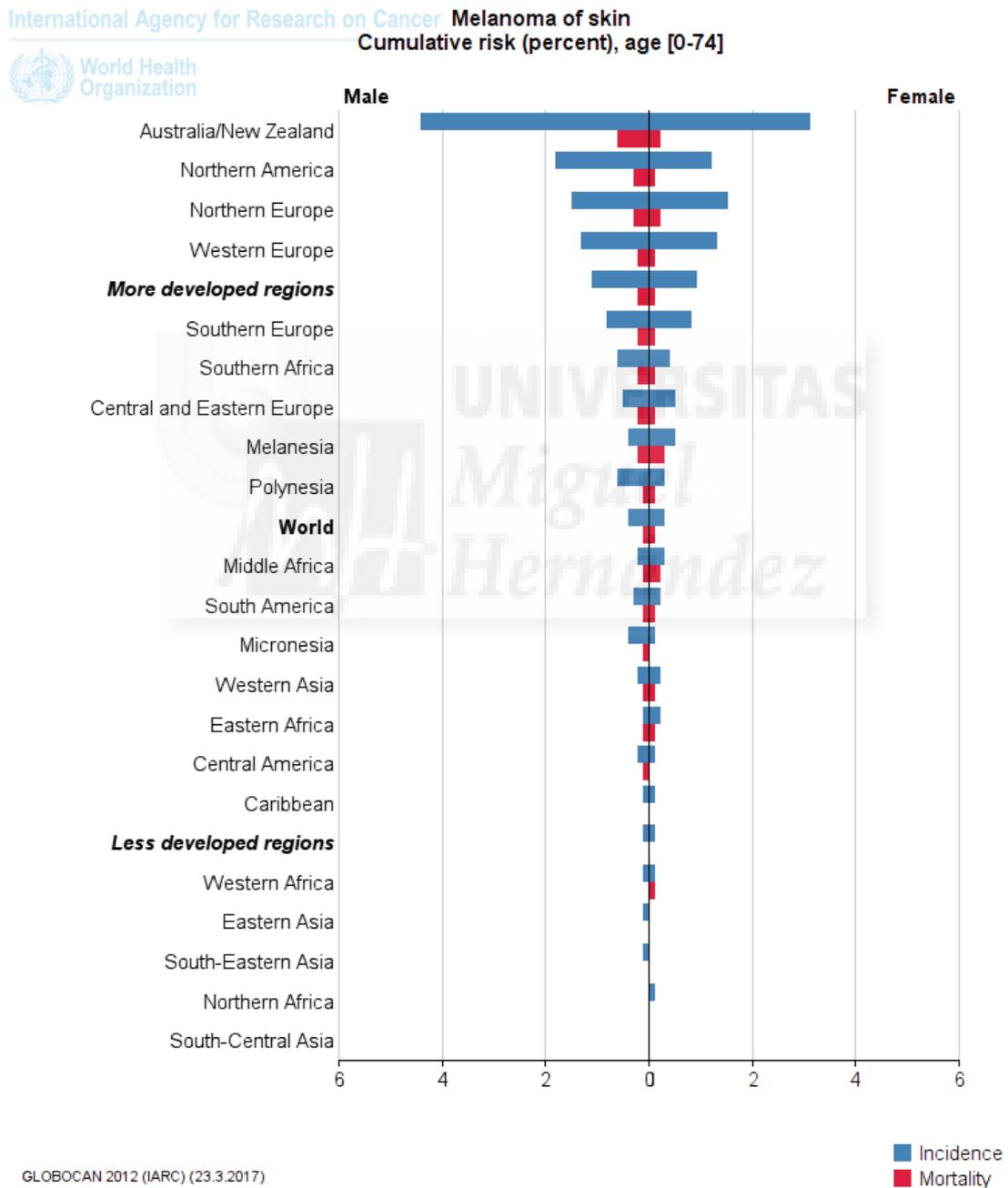


Fig. 2. Riesgo acumulado del melanoma cutáneo en el mundo en 2012 según Globocan

1.4.2 SITUACIÓN EN EUROPA

Según *European Cancer observatory* EUCAN, en 2012 la tasa de incidencia del melanoma para ambos sexos era 11.1 por 100.000 habitantes. La tasa de incidencia en relación con el sexo era 11.4 y 11 por 100.000 habitantes para varones y mujeres respectivamente (40). En la fig. 3 se observa la marcada diferencia en las tasas de incidencia entre los países de continente europeo.

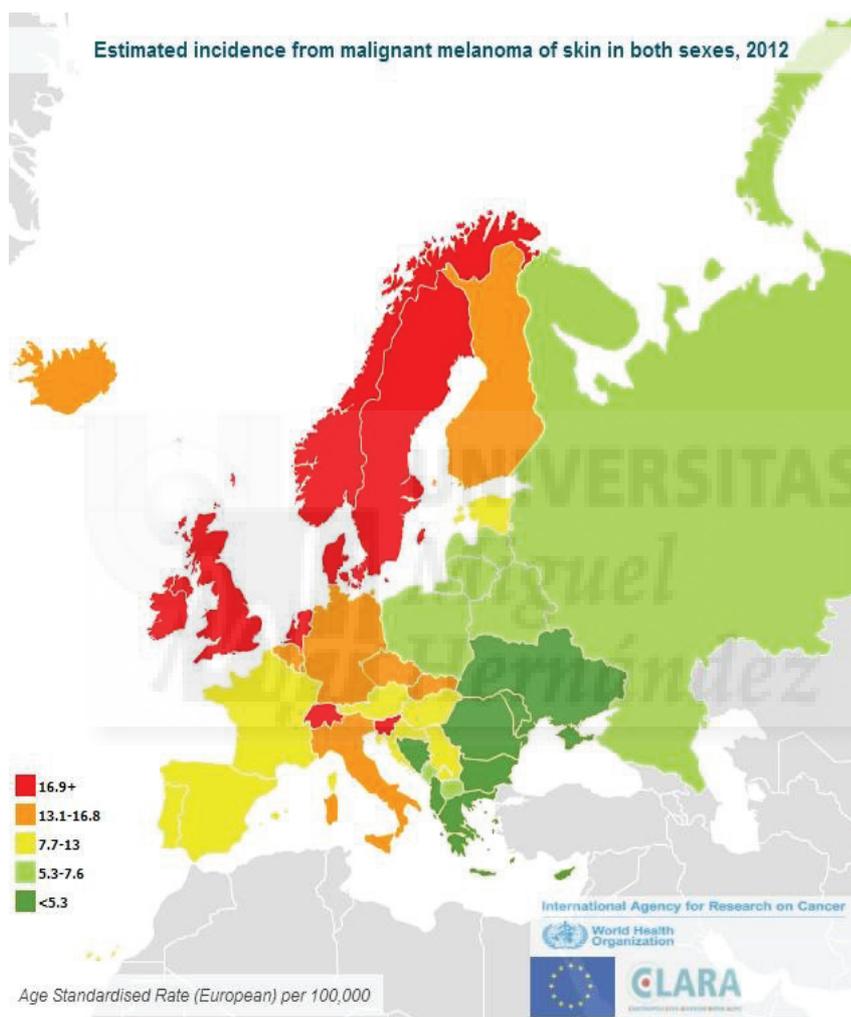


Fig. 3. Tasas de incidencia del melanoma cutáneo en Europa en 2012 según EUCAN

Según EUCAN, en 2012 la tasa de mortalidad por el melanoma para ambos sexos era 2.3 por 100.000 habitantes. La tasa de mortalidad en relación con el sexo era 2.8 y 1.8 para varones y mujeres respectivamente (40).

Las tasas de incidencia, mortalidad y prevalencia en Europa varían mucho. Las tasas de incidencia más altas se ven en Suiza, Noruega y Holanda con tasas de mortalidad relativamente bajas, mientras en países del centro y este de Europa se notan unas tasas de incidencia no muy altas y tasas de mortalidad relativamente altas (fig. 4 y fig. 5) (40).

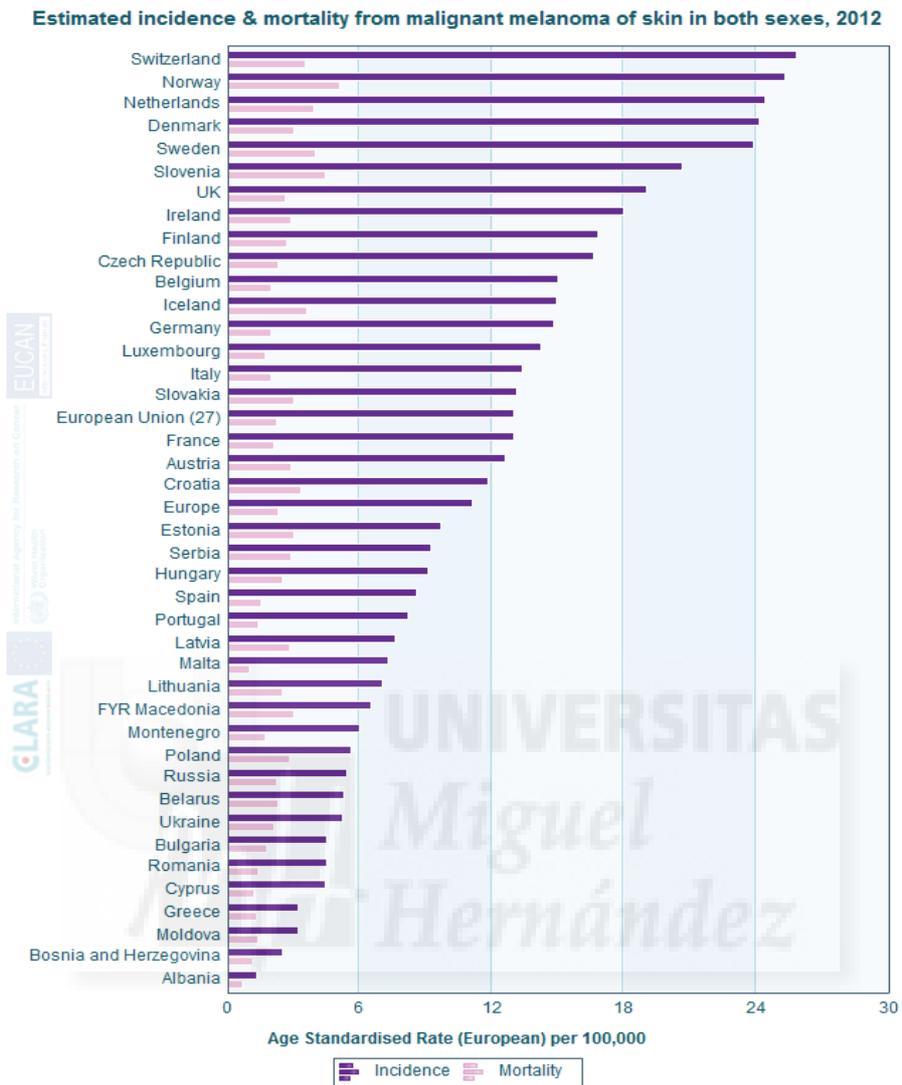


Fig. 4. Las tasas de incidencia y mortalidad del melanoma cutáneo para ambos sexos en Europa en 2012 según EUCAN

Estimated incidence & mortality from malignant melanoma of skin in both sexes, 2012

Country	Incidence		Mortality		Prevalence		
	Number	Rate	Number	Rate	1-year	3-year	5-year
Europe	100339	11.1	22199	2.3	87285	247837	391316
European Union (27)	82075	13.0	15724	2.2	71476	204015	323467
Albania	38	1.3	22	0.7	32	93	149
Austria	1334	12.6	354	2.9	1101	3126	4999
Belarus	576	5.3	248	2.3	488	1332	2033
Belgium	1941	15.0	294	2.0	1646	4665	7391
Bosnia and Herzegovina	106	2.5	50	1.1	93	267	423
Bulgaria	439	4.5	189	1.8	375	1020	1550
Croatia	674	11.8	206	3.3	594	1698	2689
Cyprus	52	4.4	14	1.2	48	132	210
Czech Republic	2194	16.6	336	2.3	1947	5407	8314
Denmark	1596	24.1	228	3.0	1411	4043	6443
Estonia	166	9.7	56	3.0	137	373	567
Finland	1208	16.8	220	2.7	1073	3066	4846
France	9871	13.0	1831	2.1	8601	24760	39533
FYR Macedonia	144	6.5	68	3.0	128	361	566
Germany	16884	14.8	2671	2.0	14735	42207	66997
Greece	472	3.2	203	1.3	406	1166	1853
Hungary	1117	9.1	343	2.5	939	2549	3885
Iceland	51	14.9	13	3.6	45	129	207
Ireland	859	18.0	140	2.9	752	2158	3441
Italy	10012	13.4	1807	2.0	8719	25154	40248
Latvia	225	7.6	85	2.8	187	505	765
Lithuania	275	7.0	108	2.5	235	637	963
Luxembourg	86	14.2	11	1.7	78	226	361
Malta	36	7.3	6	1.0	32	95	153
Moldova	120	3.2	54	1.4	103	278	423
Montenegro	40	6.0	12	1.7	34	100	159
Netherlands	4804	24.4	853	3.9	4358	12616	20223
Norway	1506	25.3	325	5.1	1359	3925	6247
Poland	2583	5.6	1350	2.8	2210	5915	8908
Portugal	1101	8.2	218	1.4	894	2523	4001
Romania	1121	4.5	364	1.4	941	2556	3891
Russia	8717	5.4	3632	2.2	7470	20252	30787
Serbia	1016	9.2	344	2.9	894	2540	4016
Slovakia	806	13.1	188	3.0	693	1862	2813
Slovenia	533	20.6	128	4.4	465	1311	2069
Spain	5004	8.6	967	1.5	4309	12425	19792
Sweden	2911	23.9	565	4.0	2582	7513	12088
Switzerland	2484	25.8	384	3.5	2198	6411	10357
UK	14445	19.0	2195	2.6	12602	36005	57163
Ukraine	2792	5.2	1117	2.1	2371	6436	9793

Fig. 5. Tasas de incidencia, mortalidad y prevalencia del MMC en Europa en 2012 según EUCAN

Solo 20 países europeos de los 41 tienen registros del cáncer de buena calidad, dato que sugiere que el problema del melanoma está subestimado en estos países (7).

Las tasas de incidencia en Europa por 100.000 habitantes varían mucho, de 19.2 en Suiza a 2.2 en Grecia en 2008, según Globocan 2008. La incidencia de Europa central y Europa del este es del 4.3 aproximadamente, la mitad de los países de Europa

occidental. Además, las tasas de la mortalidad del 1.5 en estos países son similares a los países de Europa occidental, aunque esas tasas cambian varían mucho en Europa, de 3.2 en Noruega hasta el 0.9 en Grecia (41).

Según Globocan 2008, el 35.5% de los más de 20.000 fallecidos por melanoma en 2008 en Europa, han sido en los países del centro y el este de Europa. Gran parte de estos países carecen de datos poblacionales sobre el melanoma (41).

En cuanto la mortalidad por melanoma en comparación con otras neoplasias, se ha observado que, para el conjunto de la población europea, la supervivencia relativa a los 5 años ha sido superior al 80% para los cánceres de testículo, tiroides, enfermedad de Hodgkin, melanoma y mama en mujeres, durante el periodo 1999-2007 (42).

1.4.3 SITUACIÓN EN ESPAÑA

Hay pocos trabajos y datos que cubren el tema de la incidencia, mortalidad y la supervivencia por melanoma en España. Los 14 registros nacionales generales de cáncer, que cubren en la actualidad a poco más del 25% de la población en España ofrecen datos epidemiológicos generales tal como la incidencia, prevalencia y supervivencia global y libre de enfermedad. Esos registros no disponen de información sobre factores de riesgo, características de la enfermedad y tratamientos recibidos (43, 44). Las principales fuentes de información son:

1. Centro nacional de epidemiología (Instituto de Salud Carlos III). La situación del cáncer en España, informe 2015 que incluye datos de los registros poblacionales de cáncer presentes en España que han sido incluidos en los volúmenes VI, VII, VIII y IX de la publicación de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) “*Cancer Incidence in Five Continents*” (CIFIC) (44, 45).

En la actualidad, los registros poblacionales homologados por la IARC en España son los siguientes: Albacete (1990-2001), Principado de Asturias (1978-2000), Islas Canarias (1993-2001), Cuenca (1993-2002), Girona (1994-2002), Granada (1985-2002), Murcia (1981-2001), Navarra (1970-2002), Tarragona 1979-2001), País Vasco (1986-2001), Zaragoza (1960-2001) y otros, algunos de ellos no han aportado datos. (44)

2. El instituto nacional de estadística (INE) que ofrece el número de defunciones por melanoma a nivel nacional, en cada comunidad autónoma y en diferentes poblaciones en España (tab.1).

3. El registro nacional de melanoma cutáneo (RNMC) que se creó en el año 1997 con el objetivo de conocer la incidencia del melanoma en España y sus características clínico-patológicas y pronósticas en el momento del diagnóstico (46) es una fuente valiosa de información específica.

4. *European Cancer observatory EUCAN y Global Burden of Cancer Study GLOBOCAN.*

INCIDENCIA

Según EUCAN, en 2012 la tasa de incidencia del melanoma para ambos sexos era 8.3 por 100.000 habitantes. La tasa de incidencia en relación con el sexo era 8.3 y 9 para varones y mujeres por 100.000 habitantes respectivamente. Según esta fuente, la prevalencia del melanoma en 2012 para ambos sexos a los 1, 3 y 5 años era 2.8, 3.1 y 3.4% por 100.000 habitantes respectivamente. En la fig. 6 se observan las tasas de la incidencia y mortalidad de las neoplasias malignas más importantes en España para ambos sexos según EUCAN 2012, donde podemos observar que el MMC ocupa el decimocuarto lugar entre ellas (40).

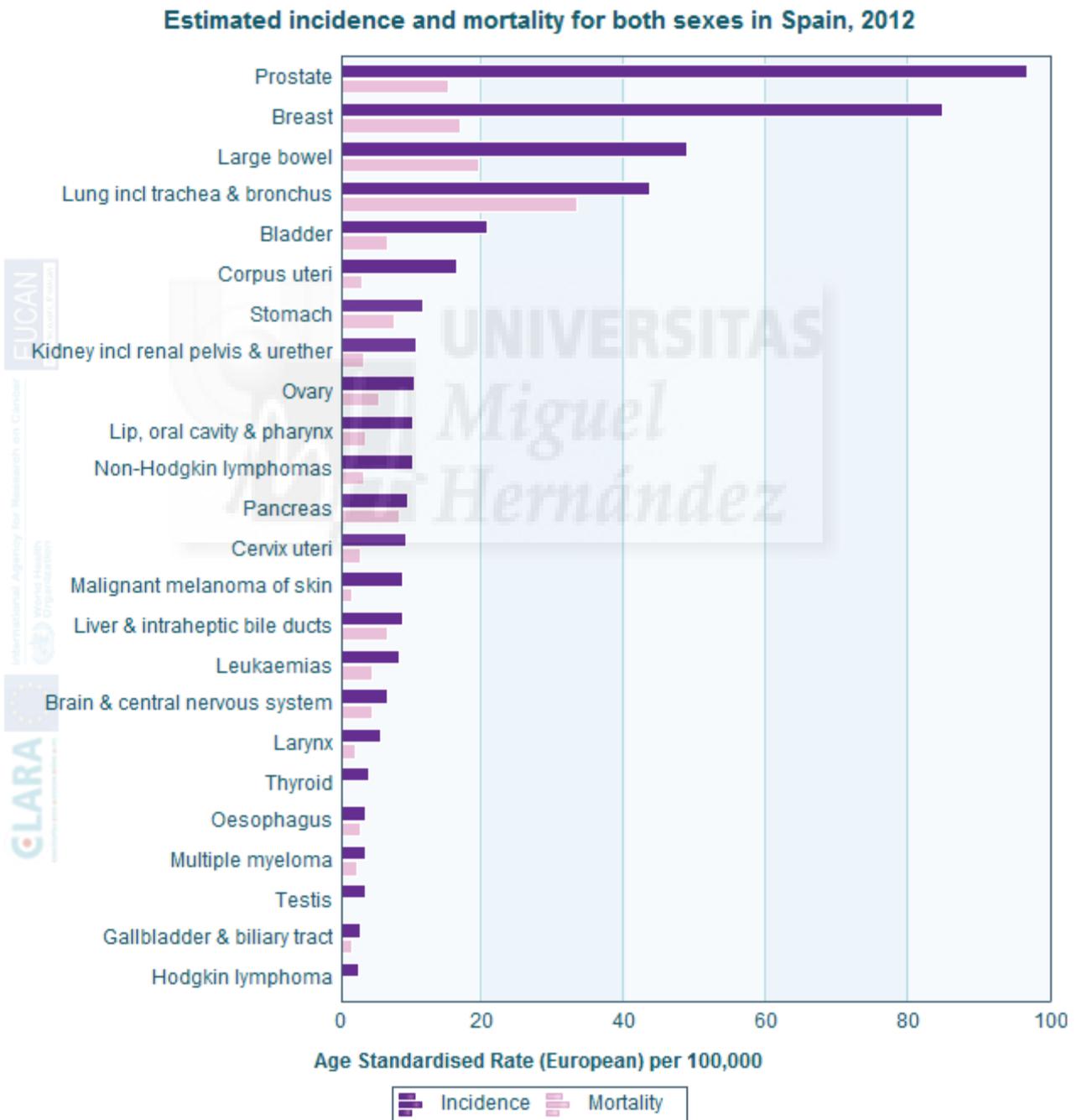


Fig. 6. Tasas de incidencia y mortalidad de las principales neoplasias malignas en España para ambos sexos en 2012 según EUCAN

En España, el melanoma representaba entre los años 1993-1997, el 1,3 y el 2,5% de los tumores malignos en varones y mujeres, respectivamente (39, 47, 48), con tasas más altas en Gerona y Granada, seguidas de Navarra, Mallorca, Murcia y Tarragona.

Las tasas más altas de incidencia de melanoma de los Registros de Cáncer españoles son las de Tarragona en varones y las de Gerona en mujeres. Las más bajas se presentan en las Islas Canarias en varones y en Zaragoza en mujeres. (39). En el periodo entre 1993-1996 las tasas de incidencia ajustadas por edad por 100.00 habitantes eran 2.4 y 4.9 para varones y mujeres respectivamente (39).

Tal como en otros países del mundo, en España la tasa de la incidencia del melanoma ha aumentado de manera alarmante. Siendo de 0,3 por 100.000 habitantes y de 0,2 entre el periodo de 1969-1972, llegando hasta 3 y 3,8 por 100.000 habitantes en 1992 en varones y mujeres, respectivamente, lo que supone multiplicar la tasa de incidencia de melanoma en más de 10 veces en 20 años (39).

Según el registro de cáncer de Navarra en el periodo entre los años setenta hasta finales de los noventa, el melanoma era el tercer tumor maligno de todas las localizaciones, después del cáncer de piel no melanoma y cáncer de tiroides, con un aumento de la incidencia en un 181,3 % en varones y un 205,3 % en mujeres (47).

Varios estudios realizados en diferentes zonas geográficas en España han mostrado diferencia con otros países europeos (39, 47, 49) con una tasa anual en España entre 1998-2002 dos veces menos que en el norte de Europa (45). En un estudio que ha estimado la incidencia del cáncer en España durante el periodo 1993-1996 el número medio de casos anuales de melanoma fue de 640 en varones y de 1.484 en mujeres, con una tasa estandarizada mundial de 2,4 y de 4,9 por 100.000 habitantes, respectivamente (39, 49).

Un estudio con 1.026 pacientes diagnosticados por MMC durante el periodo 1988-2006 en el Hospital Universitario de Bellvitge de Barcelona, ha mostrado un marcado aumento de la incidencia con un número de casos anuales que se ha multiplicado por 6 en 19 años, durante los primeros años del siglo XXI este aumento de incidencia no se ha detenido, sino que sigue en progresión (50).

Este incremento a nivel mundial y nacional lo explican algunos autores por el aumento de los melanomas finos, por un sobrediagnóstico de casos indolentes y por campañas de sensibilización de la población y las campañas de prevención realizadas en los últimos años, además de la labor de la comunidad médica (39, 50, 51). Otros autores opinan que el aumento la incidencia del melanoma en general viene acompañado también por un aumento de los MMC gruesos y un aumento de la mortalidad (39, 52).

La distribución del melanoma por sexo en España es similar a lo mayoría de los registros mundiales, que han mostrado una mayor incidencia en mujeres. Los registros de los años setenta y ochenta reflejan esta mayor incidencia en mujeres (50, 53).

Los registros nacionales de cáncer de Zaragoza (54, 55) y Granada (56), han mostrado un aumento de la tasa de incidencia ajustada por edad. En los años sesenta, el registro de

cáncer de Zaragoza mostró una tasa de 0,3 por 100.000 habitantes en ambos sexos, ascendiendo hasta 2,3 y 3,0 en varones y mujeres, respectivamente. El registro de cáncer de Granada encontró datos similares en el periodo 1985-1987 con tasas de 2,2 y 2,7 en varones y mujeres respectivamente, ascendiendo hasta 3,1 y 3,9 durante el periodo de 1988-1990, llegando hasta 4,0 y 5,4 durante los años 1990-1994, en varones y en mujeres, respectivamente. Otros registros nacionales tal como el de Navarra (47) han mostrado datos similares.

MORTALIDAD

Según los datos ofrecidos por EUCAN 2012, para España se estima una tasa de mortalidad por melanoma para ambos sexos del 1.5, siendo 1.8 y 1.2 por 100.000 habitantes para varones y mujeres respectivamente (40), una de las más bajas a nivel europeo (fig. 9).

En España, las muertes por melanoma suponen el 2% entre los años 1960-1990 (57, 58). En 2001 la tasa de mortalidad en España fue de 1,76 y 1,26 en varones y mujeres respectivamente. Esta tasa ha sido aumentando de forma progresiva desde los ochenta. También, las tasas de mortalidad estandarizadas por edad han sufrido un cambio parecido. Los análisis de cohortes han mostrado un aumento en la mortalidad en pacientes menores de 60 años que supone una importante pérdida de años de vida (39).

El centro nacional de epidemiología (Instituto de Salud Carlos III) ofrece datos anuales de las tasas de incidencia y mortalidad ajustadas por 100.000 habitantes (población estándar europea) para todos los tipos del cáncer, además. En su última publicación en 2015, ha ofrecido unas tasas de mortalidad por MMC ajustadas por 100.000 habitantes (población estándar europea) del 1.79 y 1.29 para varones y mujeres respectivamente.

A nivel nacional y según el Instituto Nacional de Estadística INE, en el año 2015 han fallecido, a causa de MMC, 1080 pacientes, de los cuales el 577 eran varones y 503 eran mujeres. El INE en su base de datos registra tasas crudas de mortalidad en aumento desde 1980 y hasta 2015 (fig.7). En cuanto a la situación en la Comunidad Valenciana, INE ofrece datos que muestran una tendencia parecida durante el mismo periodo de tiempo, con una tasa cruda total en 2015 de 116 fallecidos (fig.8), de los cuales 65 eran varones y 51 eran mujeres (59).

Tab.1. Defunciones por causas de muerte por sexo y grupos de edad. Resultados por Comunidad autónoma de residencia. Fuente: Instituto Nacional de Estadística

Todas las edades											
021 Melanoma maligno de la piel	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008	2007	2006	2005
Total Nacional	1.080	1.059	987	936	927	975	864	877	850	834	840
Andalucía	150	162	147	112	116	113	105	108	105	85	104
Aragón	46	32	43	31	37	38	27	29	34	38	22
Asturias, Principado de	36	37	29	32	27	30	33	30	30	19	41
Balears, Illes	23	17	20	23	27	25	15	25	16	23	16
Canarias	40	42	40	50	34	39	33	34	37	29	24
Cantabria	20	23	11	12	13	13	17	14	13	16	5
Castilla y León	64	59	51	57	68	84	58	65	52	53	57
Castilla - La Mancha	45	46	53	51	41	47	36	48	28	34	38
Cataluña	159	175	167	128	149	154	143	149	144	149	137
Comunidad Valenciana	116	104	108	122	101	106	95	93	91	95	83
Extremadura	24	25	20	27	18	15	16	11	12	23	13
Galicia	83	78	64	52	62	62	60	57	52	58	49
Madrid, Comunidad de	156	134	129	137	127	128	105	123	131	105	127
Murcia, Región de	32	26	30	28	18	39	37	28	34	33	21
Navarra, Comunidad Foral de	17	21	14	12	15	14	17	15	18	11	14
País Vasco	58	70	51	51	63	56	56	39	46	54	72
Rioja, La	6	4	5	5	7	10	7	7	5	5	9
Ceuta	2	0	2	1	2	0	2	0	1	0	2
Melilla	1	3	2	2	1	0	1	0	0	1	2
Extranjero	2	1	1	3	1	2	1	2	1	3	4

En la (fig.7) se observa marcada aumento del número de fallecidos por MMC durante el periodo entre 1980- 2015 a nivel nacional.



Fig. 7. Defunciones por melanoma en España durante el periodo de 1980- 2015.
Fuente: Instituto nacional de estadística

En la fig.8 se observa marcada aumento del número de fallecidos por MMC durante el periodo entre 1980- 2015 a nivel de la comunidad valenciana.

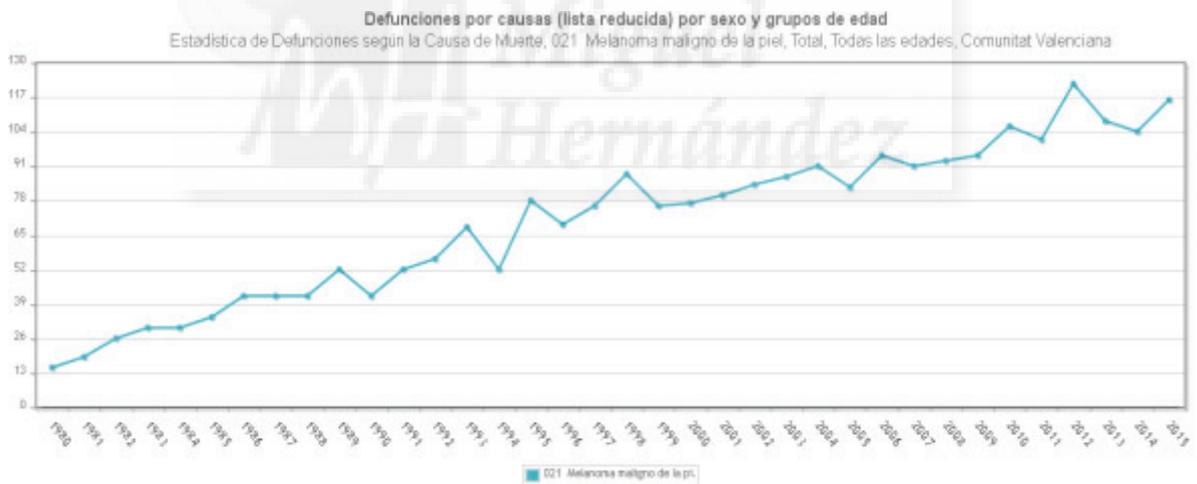


Fig. 8. Defunciones por melanoma en la comunidad valenciana durante el periodo de 1980- 2015. Fuente: Instituto nacional de estadística

En la fig.9 se destaca del número de fallecidos por MMC durante en el 2015 a nivel nacional separados por comunidades autónomas.



Fig. 9. Defunciones por melanoma en España en 2015. Fuente: Instituto nacional de estadística

En la década de los noventa, la mortalidad por cáncer en los hombres españoles ha sufrido un incremento medio de un 0,10% anual. Se destaca aumento de la mortalidad por cáncer colorrectal, páncreas, tumores del SNC, y Linfoma no Hodgkin, descenso de cáncer gástrico, laringe y piel no melanoma, estabilización del cáncer de pulmón y marcado incremento en el cáncer de pleura, melanoma cutáneo y mieloma múltiple (45).

En mujeres el MMC ha presentado un incremento de mortalidad de 1,8% durante esta década. Las tasas de mortalidad ajustadas por edad por 100.000 habitantes en esta década eran de 1,9 y 1,2 para varones y mujeres respectivamente (45).

Según la publicación; *La Situación del Cáncer en España del del Instituto Carlos III*, en el año 2012 el MMC fue la novena causa de muerte en mujeres de edad entre 1-19 años, siendo la novena y la trigésima para varones y mujeres respectivamente en grupo de edades entre 20-39 años. La cuadragésima para mujeres en edades entre 40-59 años (45).

Según estas fuentes, las tasas de mortalidad ajustadas por sexo (muertes por 100.000 habitantes; población estándar europea) han tenido una tendencia moderada en

aumento para ambos sexos. Para varones, las tasas han sido de 0.6 en el año 1981, 1,38 en 1991 y 1.73 en 2001 y 1.83 en 2012 y para las mujeres, de 0.5 en 1981, 0.95 en 1991, 1.24 en 2001 y 1.03 en 2012, siendo esas mismas tasas algo mejores en las mujeres como hemos podido observar (45). En el periodo 2008-2012 estas tasas eran 1.94 y 1.25 en varones y mujeres respectivamente (45).



La fig. 10 muestra la diferencia entre las tasas de mortalidad ajustadas por edad por 100.000 habitantes, entre los países europeos.

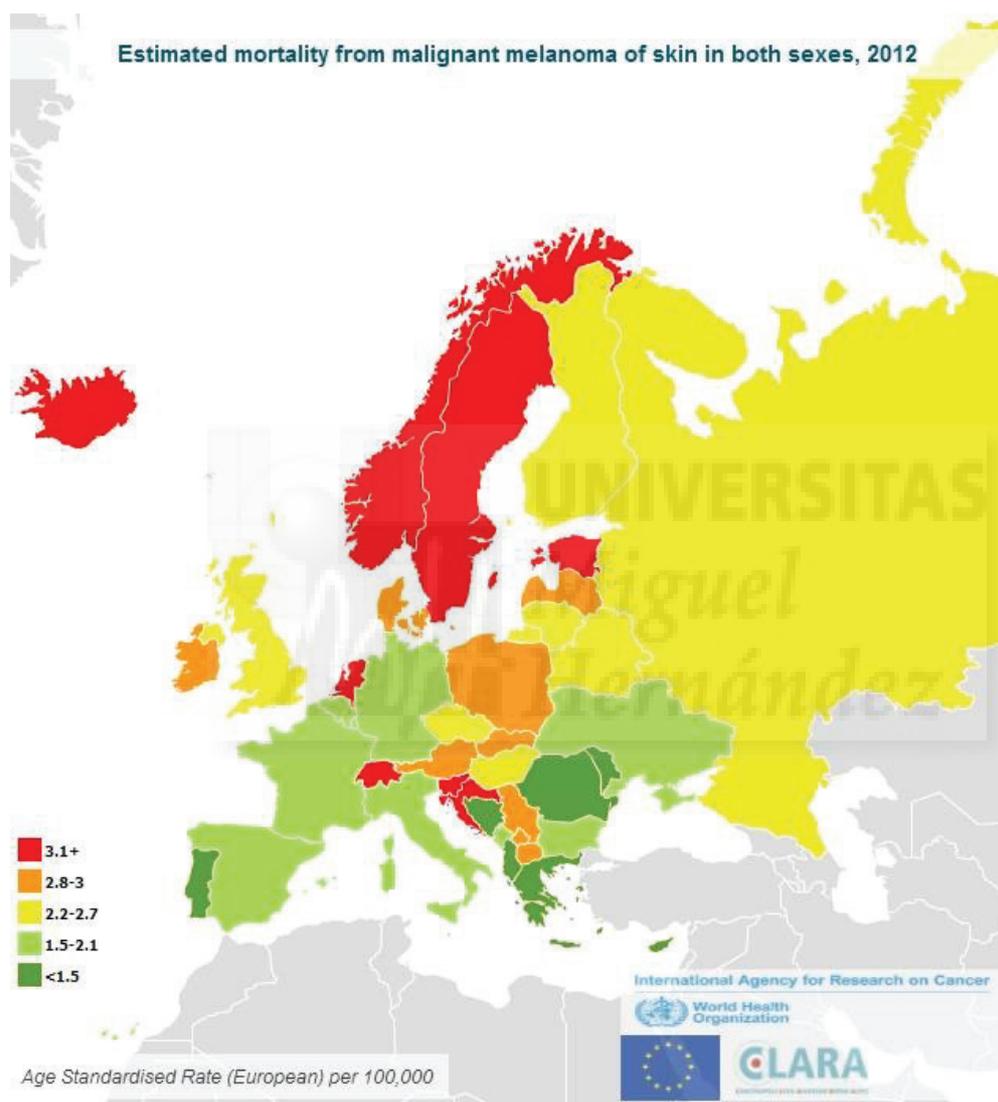


Fig. 10. Tasas mortalidad del melanoma cutáneo en Europa en 2012 según EUCAN

La tendencia ascendente de la tasa de mortalidad desde los años setenta ha comenzado estabilizarse en ambos sexos desde los años noventa. Sin embargo, el aumento de la tasa de mortalidad no ha sido tan dramático como lo fue el aumento de la tasa de la incidencia en nuestro país. Estas tendencias se han observado en otros países (58).

El decline de la tendencia de la tasa de la mortalidad observado desde los años noventa se dio en particular en los pacientes adultos jóvenes y mujeres de edad media en todo el mundo especialmente en los países del norte de Europa (60). Este hallazgo se explica por un diagnóstico más precoz y resección de los melanomas finos. Este fenómeno fue más evidente en Australia, EEUU y el norte de Europa, mientras que todavía no se ha comprobado en España y otros países del sur de Europa (61).

En España la incidencia la mortalidad del melanoma cutáneo no ha cambiado a lo largo de los años, siendo siempre superior en varones. De manera similar, en los últimos 50 años, el riesgo acumulado de mortalidad por melanoma fue siempre superior en varones (62).

A pesar de que el riesgo de mortalidad en mujeres ha aumentado, el 33 % y el 13% en varones, entre los años 1975 y 1998, la tasa de mortalidad en varones sigue siendo superior a la de mujeres, con un porcentaje de cambio del 140 % en los varones y del 100 % en las mujeres entre los años 1973-1997. Este marcado cambio es el más destacado entre el resto de los cánceres (47).

Así mismo, el decline del aumento de las tasas de mortalidad en los años noventa fue más destacado. Probablemente este cambio de tendencia se relaciona con la actividad profesional de población masculina y la disminución de su exposición al sol, hecho que ha ocurrido en Andalucía (63).

En cuanto a la relación entre la mortalidad asociada al melanoma y otras neoplasias, se ha observado que, en España, en relación con periodos anteriores, la supervivencia de los cánceres de mama, colorrectal, melanoma, ovario, próstata, testículo y enfermedad de Hodgkin ha aumentado de forma significativa. El aumento es especialmente relevante en los tumores de mama, próstata, melanoma y enfermedad de Hodgkin. Por el contrario, la supervivencia de cáncer de pulmón ha disminuido en adultos españoles entre 1990 y 1999 (44).

SUPERVIVENCIA

Al contrario que las tasas de incidencia y mortalidad del melanoma, las tasas de supervivencia han mejorado. Esta mejoría se mostraba en ambos sexos con tasas del 70,4 % en 1987-1989 a un 73,9 % en 1990-1994 en hombres y del 84,1 al 89,8 % en el mismo periodo en las mujeres con una supervivencia a los 5 años superior en las mujeres (63).

La base de datos de EURO CARE es una fuente valiosa para valorar la supervivencia en las últimas décadas. Entre los años 1987 y 1989 las altas tasas de supervivencia en Europa estaban en los mismos países donde se observaban las altas tasas de incidencia. Dato que se explica por el diagnóstico precoz del melanoma y el aumento del porcentaje de los melanomas finos que suelen tener un excelente pronóstico (64, 65, 66).

En cuanto a nuestro país el estudio de EURO CARE-III muestra que la supervivencia relativa (IC 95%) a los 5 años es superior a la de la media europea en ambos sexos y que esta tendencia sigue en aumentando. Mientras que, en Europa, fue de 74,8 en varones y 84,3 %, en mujeres, la supervivencia a los 5 años en España fue de 73,9 % y 98,8 % en varones y mujeres, respectivamente (67).

EUROCARE-V ofrece unas tasas de supervivencia relativa (IC 95%) a los 5 años para ambos sexos en el periodo entre 2000-2007 de 86.2%, siendo 81.8% y 90.8% para varones y mujeres respectivamente. Siendo 84.9% para ambos sexos para el conjunto de Europa. Los mejores resultados a nivel europeo se han observado en Alemania y Suecia con tasas superiores a los 89% (68).

1.5 ETIOLOGÍA

En la etiología del melanoma hay que considerar los aspectos familiares, genéticos y medioambientales. En cuanto a los familiares y genéticos, el fenotipo cutáneo, número de nevus, la presencia de nevus atípicos y la historia familiar de melanoma son los predicadores más importantes del riesgo de melanoma. Sin embargo, ellos no aportan una explicación sustancial al marcado aumento en la tasa de la incidencia y mortalidad.

La etiología del melanoma ha creado gran discusión. Algunos factores como los programas de cribado, cambio de los criterios diagnósticos o la existencia de nuevas formas de melanoma no metastásico, benigno desde el punto de vista biológico, han podido explicar una pequeña parte de este aumento en las tasas de incidencia y mortalidad, sin embargo, la mayor parte se queda sin una explicación convincente.

En cuanto a los aspectos ambientales, V. Nikolaou y otros autores resumen que el exceso de la exposición a la radiación UV y su interacción con características fenotípicas genéticamente predeterminados a través de diferentes vías oncogénicas, es el mayor factor etiológico del desarrollo del MMC (7).

1.6 DIAGNOSTICO

En nuestro hospital se aplican los protocolos diagnósticos y terapéuticos incluidos en la oncoguía del melanoma de la comunidad valenciana (69).

1.6.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Las características clínicas de una lesión pigmentada nueva sospechosa de melanoma puede resumirse con las letras A B C D E (70, 71).

A: Asimetría: en cualquier diámetro considerado

B: Bordes: irregulares, mal definidos

C: Color: heterogeneidad

D: Dimensiones: > 6 mm de diámetro

E: Elevación: cambio de tamaño, forma, color, relieve, síntomas. Implica indirectamente un proceso invasivo

Las características clínicas sospechosas de una lesión pigmentada preexistente son:

- Cambio de color, forma o tamaño
- Prurito
- Dolor
- Sangrado
- Erosión
- Aumento del espesor

El sistema inicial era ABCD, pero ante el fracaso de esta regla en la detección precoz de algunos tipos de melanoma, como es el caso del melanoma nodular que suele ser simétrico y con bordes regulares y que presenta un solo color con frecuencia, se ha introducido la letra E (evolución) para completar la visión clínica de dicha lesión (70).

Otro sistema que se utiliza en el diagnóstico es: los siete puntos de Glasgow. Se trata de una lista de síntomas y signos que incluyen 7 criterios, 3 mayores y 4 menores. A cada uno de los criterios mayores se les asignan 2 puntos y a cada uno de los criterios menores se les asigna 1 punto. Una lesión sospechosa debe sumar 3 o más puntos (70, 72).

Criterios mayores.

1. Cambio de tamaño / lunar nuevo.
2. Cambio de forma.
3. Cambio de color.

Criterios menores:

4. Diámetro superior o igual a 7 mm.
5. Inflamación
6. Sangrado.
7. Cambios en la sensibilidad (picor, dolor).

1.6.2 DIAGNOSTICO HISTOPATOLÓGICO

El diagnóstico histopatológico se realiza por el patólogo durante los estudios macroscópico y microscópico de la lesión sospechosa, aplicando y siguiendo los protocolos y las guías nacionales e internacionales aprobadas por la Sociedad Española de Anatomía Patológica.

Todos los casos sospechosos de melanoma maligno se discuten en una sesión interna de nuestro servicio y se presentan en la sesión clínico-patológico semanal con el servicio de dermatología.

1.6.3 ESTUDIO I.H.Q DEL MELANOMA

El estudio I.H.Q en melanoma se considera un estudio adicional que nos ayuda a hacer un diagnóstico diferencial con otras neoplasias primarias metastásicas, como el carcinoma de morfológica epitelioide y los tumores mesenquimales en melanomas con morfológica fusiforme (73, 74). El Estudio I.H.Q no debe ser usado como un criterio mayor en el diagnóstico. La morfológica de la lesión sigue siendo el Gold Estándar en el diagnóstico del melanoma.

Los anticuerpos más usados son

1.6.3.1 Proteína S100

Es un anticuerpo de gran valor a pesar de ser no específico, se expresa en 96-100% de los casos. Los melanomas que no expresan este anticuerpo son excepcionales y el uso de otros anticuerpos más modernos es recomendable en estos casos (73).

1.6.3.2 HMB-45

Este anticuerpo es menos específico que la S100, se expresa en 80-86% en melanomas metastásicos y el 90-100% de los primarios (73, 75, 76). Este anticuerpo presenta positividad focal para el tipo fusiforme y es negativo para el melanoma desmoplásico (73). Su valor diagnóstico reside en su pérdida de expresión en el componente dérmico del nevus banal, un hallazgo que nos permite diferenciar entre un nevus asociado al melanoma y un melanoma nevoide o de célula pequeña donde suele ser positivo. Este aspecto diagnóstico nos ayuda a diferenciar el nevus de Spitz del melanoma Spitzoide. El HMB-45 es positivo en el nevus displásico, el nevus azul y el nevus penetrante profundo (73).

1.6.3.3 Melana A

La expresión de este anticuerpo es similar al S100, positividad en los melanomas de morfología epitelioides, expresión limitada en el fusiforme y negatividad en el melanoma desmoplásico. Esta presenta en el nevus habitual, nevus de Spitz y ausente en los nevus neurotizados.

El melanoma puede expresar diferentes marcadores de características muy distintas tal como las citoqueratinas en el 10% de los casos y marcadores histiocitarios CD68 hasta en el 90% (77, 78).

1.6.3.4 ANTICUERPOS CON VALOR PRONÓSTICO

En las dos últimas décadas se han realizado varios estudios sobre diferentes marcadores I.H.Q con valor pronóstico tal como Ki67, Bcl2, Ciclina D1, P53, CD40 y CD44 (79).

1.6.3.5 Ki 67

Este anticuerpo presenta positividad en melanoma en torno al 25%. En el nevus esta expresión no supera el 5% y este hallazgo es de gran valor diagnóstico. En los últimos años se ha podido demostrar su valor en MMC finos de < 1,5 mm de grosor (80).

1.6.3.6 BCL-2

Este anticuerpo tiene un valor diagnóstico y pronóstico discutible. Su positividad se relacionaba con las lesiones pigmentadas benignas y su disminución de expresión con el melanoma, sin embargo, Mackee y otros autores no han observado esta característica en su práctica (81).

1.6.3.7 Ciclina D1

Este anticuerpo es también de cierta ayuda en el diagnóstico del MMC. La expresión de la Ciclina D3 en melanoma superficial se ha visto relacionada con la recidiva temprana y disminución de la supervivencia (43).

1.6.3.9 P53

Este anticuerpo es un marcador pronóstico independiente de cierto valor debido a su expresión (40%) en el MN y MES, siendo negativo en los nevos (81).

1.7 ESTADIAJE DEL MELANOMA CUTÁNEO

El *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) utiliza un sistema de clasificación basada en el estudio del TNM (tumor-node-metastasis) (tab.2), que mediante la utilización de datos clínicos e histológicos con relación a las características del tumor (espesor y presencia o no de ulceración), presencia y número de ganglios linfáticos afectos, y las características de éstos (micrometástasis o macrometástasis), y la presencia o no de metástasis a distancia, permite clasificar a los melanomas en los estadios clínicos, dividiendo a los pacientes en los que tiene la enfermedad localizada (Estadios I y II), con enfermedad ganglionar y regional (Estadio III) y con metástasis a distancia (Estadio IV). Estos estadios orientan hacia el pronóstico de los melanomas (8).

Este comité se formó en 1999 por expertos de todas las especialidades médicas implicadas, incluyendo líderes de numerosos centros de melanoma y grupos de América de norte, Europa y Australia. Durante los últimos años han revisado el estadiaje del melanoma y ha publicado una versión revisada del estadiaje del melanoma en el año 2002 en la 6ª Edición del manual de estadiaje del cáncer de la AJCC. Posteriormente y en el año 2009 se ha publicado la última versión revisada del estadiaje del melanoma en la 6ª Edición del manual de estadiaje del cáncer de la AJCC. (8) (tab.2).

Tab. 2. TNM Staging Categories for Cutaneous Melanoma

Classification	Thickness (mm)	Ulceration Status/Mitosis
T		
Tis	NA	NA
T1	≤ 1.00	a: Without ulceration and mitosis < 1/mm ² b: With ulceration or mitoses ≥ 1/mm ²
T2	1.01-2.00	a: Without ulceration b: With ulceration
T3	2.01-4.00	a: Without ulceration b: With ulceration
T4	> 4.00	a: Without ulceration b: With ulceration

N	No. of Metastatic Nodes	Nodal Metastatic Burden
N0	0	NA
N1	1	a: Micrometastasis* b: Macrometastasis†
N2	2-3	a: Micrometastasis* b: Macrometastasis† c: In transit metastases/satellites without metastatic nodes
N3	4+ metastatic nodes, or matted nodes, or in transit metastases/satellites with metastatic nodes	

M	Site	Serum LDH
M0	No distant metastases	NA
M1a	Distant skin, subcutaneous, or nodal metastases	Normal
M1b	Lung metastases	Normal
M1c	All other visceral metastases	Normal
	Any distant metastasis	Elevated

Abbreviations: NA, not applicable; LDH, lactate dehydrogenase.

*Micrometastases are diagnosed after sentinel lymph node biopsy.

†Macrometastases are defined as clinically detectable nodal metastases confirmed pathologically.



Tab. 3. Anatomic Stage Groupings for Cutaneous Melanoma

	Clinical Staging*				Pathologic Staging†			
	T	N	M		T	N	M	
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0	
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0	
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0	
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0	
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0	
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0	
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0	
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0	
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0	
III	Any T	N1-N3	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0	
					T1-4a	N2a	M0	
				IIB	T1-4b	N1a	M0	
					T1-4b	N2a	M0	
					T1-4a	N1b	M0	
					T1-4a	N2b	M0	
					T1-4a	N2c	M0	
					IIC	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0	
					T1-4b	N2c	M0	
	Any T	N3	M0					
IV	Any T	Any N	M1	IV	Any T	Any N	M1	

*Clinical staging includes microstaging of the primary melanoma and clinical/radiologic evaluation for metastases. By convention, it should be used after complete excision of the primary melanoma with clinical assessment for regional and distant metastases.

†Pathologic staging includes microstaging of the primary melanoma and pathologic information about the regional lymph nodes after partial (ie, sentinel node biopsy) or complete lymphadenectomy. Pathologic stage 0 or stage IA patients are the exception; they do not require pathologic evaluation of their lymph nodes.

Tab. 4. Differences Between the 6th Edition (2002) and the Recommended 7th Edition (2009) of the Melanoma Staging System

Factor	6th Edition Criteria	Recommended 7th Edition Criteria	Comments
Thickness	Primary determinant of T staging	Same	Thresholds of 1.0, 2.0, and 4.0 mm
Level of invasion	Used only for defining T1 melanomas	Same	Used as a default criterion only if mitotic rate cannot be determined
Ulceration	Included as a secondary determinant of T and N staging	Same	Signifies a locally advanced lesion; dominant prognostic factor for grouping stages I, II, and III
Mitotic rate per mm ²	Not used	Used for categorizing T1 melanoma	Mitosis $\geq 1/\text{mm}^2$ used as a primary criterion for defining T1b melanoma
Satellite metastases	In N category	Same	Merged with in transit lesions
Immunohistochemical detection of nodal metastases	Not included	Included	Must include at least one melanoma-associated marker (eg, HMB-45, Melan-A, MART-1) unless diagnostic cellular morphology is present
0.2 mm threshold of defined N+	Implied	No lower threshold of staging N+ disease	Isolated tumor cells or tumor deposits < 0.1 mm meeting the criteria for histologic or immunohistochemical detection of melanoma should be scored as N+
Number of nodal metastases	Primary determinant of N staging	Same	Thresholds of 1 v 2-3 v 4+ nodes
Metastatic volume	Included as a second determinant of N staging	Same	Clinically occult (microscopic) nodes are diagnosed at sentinel node biopsy v clinically apparent (macroscopic) nodes diagnosed by palpation or imaging studies, or by the finding of gross (not microscopic) extracapsular extension in a clinically occult node
Lung metastases	Separate category as M1b	Same	Has a somewhat better prognosis than other visceral metastases
Elevated serum LDH	Included as a second determinant of M staging	Same	Recommend a second confirmatory LDH level if elevated
Clinical v pathologic staging	Sentinel node results incorporated into definition of pathologic staging		Large variability in outcome between clinical and pathologic staging; sentinel node staging encouraged for standard patient care, should be required prior to entry into clinical trials

Abbreviation: LDH, lactate dehydrogenase.

1.8 CLASIFICACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA DE CLARK

En los años 60, Clark (82) ha clasificado el melanoma en tres tipos clínico-patológicos: Melanoma sobre lentigo maligno o Lentigo maligno melanoma (LMM), Melanoma de extensión superficial (MES) y Melanoma nodular (MN), además de dos fases en el desarrollo del melanoma:

1. Fase de crecimiento radial u horizontal, que se caracteriza por la proliferación de melanocitos neoplásicos en el espesor de la epidermis, sin invasión de la dermis papilar. Esta fase está presente en el melanoma de extensión superficial, en el melanoma sobre lentigo maligno y en el melanoma lentiginoso-acral.

2. Fase de crecimiento vertical, donde se evidencia la invasión de dermis papilar y reticular. El melanoma nodular es un ejemplo claro de esta fase

La presencia de esta segunda fase ha permitido definir los niveles de invasión (nivel de Clark) y el espesor tumoral (índice de Breslow), que se han mostrado ser unos de los factores pronósticos más relevantes para este tipo de neoplasia.

Los niveles de Clark son los siguientes:

Nivel I: o melanoma “in situ”, donde todas las células tumorales se encuentran por encima de la membrana basal, en la epidermis.

Nivel II: Invasión de la dermis papilar por células aisladas o pequeños nidos celulares, sin expandirla.

Nivel III: El tumor ocupa la interfase entre la dermis papilar y reticular media.

Nivel IV: Infiltración franca de la dermis reticular profunda.

Nivel V: Infiltración del tejido celular subcutáneo

En los años 70 McGovern y Reed describieron el melanoma lentiginoso acral (MLA) y el de mucosas.

1.8.1 Melanoma de extensión superficial (MES)

El melanoma de extensión superficial es el tipo más frecuente en raza caucásica y representa el 70% (21, 22) de los casos de melanoma. Un 40% del MES surge sobre nevus displásico mientras el resto aparece de novo. Afecta pacientes con edades comprendidas entre 30 y 50 años y se asocia a exposición solar intermitente (5, 82).

El MES localiza en cualquier parte del cuerpo, siendo más frecuente en espalda de los hombres y en las extremidades inferiores de las mujeres. Clínicamente se presenta, en fase inicial como una lesión pigmentada, heterogénea, de bordes irregulares, de más de 5 mm de diámetro (14).

Histopatológicamente se caracteriza por una fase de crecimiento radial y patrón pagetoide de infiltración de epidermis (14, 82).

1.8.2 Melanoma nodular (MN)

El melanoma nodular es la segunda forma de melanoma en cuanto a frecuencia, representa el 10-15 % de los casos. Afecta a pacientes con edades comprendidas entre 50 y 60 años. Suele ser una lesión de novo y se asocia a nevus en ocasiones (83).

Clínicamente se manifiesta como una lesión pápula-nodular o polipoide frecuentemente ulcerada, de crecimiento rápido, localizada en tronco, aunque puede aparecer en cualquier lugar. A menudo no cumple la regla ABCD ya que carece de la asimetría, pigmentación heterogénea y los bordes irregulares, rasgos típicos del melanoma. El MN con frecuencia se confunde con lesiones inflamatorias o benignas y crea discordancia clínico-patológica (21).

Este tipo de melanoma es muy agresivo y menudo el paciente se presenta con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico (23).

Histopatológicamente presenta exclusivamente un crecimiento vertical y carece de fase de crecimiento radial (afectación epidérmica) más allá del componente dérmico. Algunos autores admiten una extensión radial hasta tres crestas epidérmicas (14, 82).

1.8.3 Lentigo Maligno Melanoma (Melanoma sobre lentigo maligno) (LMM)

El melanoma sobre lentigo maligno representa el 10 - 15% de los melanomas. Suele aparecer en personas en la 7a y 8a década de la vida. Esta lesión afecta a área expuestas al sol como la cabeza y cuello y los hombros (23).

Clínicamente, el lentigo maligno/melanoma in situ, es una lesión macular asimétrica, pigmentada, heterocrómica, de bordes irregulares y con fase crecimiento radial lenta de 5 a 15 años, de excelente pronóstico. La fase de crecimiento vertical aparece en el 2,2-30% de los casos con un cambio importante del pronóstico, similar al del melanoma de extensión superficial (22).

Histopatológicamente se caracteriza por una fase de crecimiento radial y patrón lentiginoso de infiltración de epidermis. Esta lesión se asocia a marcada elastosis actínica a nivel de dermis (14, 82).

1.8.4 Melanoma lentiginoso acral (MLA)

El melanoma lentiginoso acral es el menos frecuente en la raza caucásica, representando un 2-8% de los melanomas; sin embargo, es la forma más frecuente en personas de raza negra o asiática (22).

Este tipo de melanoma es el menos asociado con el nevus displásico y el daño solar. Afecta a personas mayores de 60 años. Clínicamente el MLA se presenta como grandes áreas maculares pigmentadas de bordes irregulares en palmas de las manos, plantas de los pies y mucosa o una lesión hiperpigmentada en la porción proximal del lecho ungueal. Esta lesión se presenta a menudo con ulceración en el momento del diagnóstico. Presentan un comportamiento agresivo y un mal pronóstico, parecido al del melanoma nodular (24, 82).

Histopatológicamente se caracteriza por una fase de crecimiento radial corta y patrón lentiginoso de infiltración de epidermis. El componente intraepidérmico está

constituido por melanocitos atípicos grandes a menudo con núcleos bizarros (14).

1.8.5 Variantes histológicas raro del melanoma

El MMC cutáneo presenta múltiples variantes histológicas excepcionales, muchos de ellos simulan lesiones benignas y pueden ser una causa de un diagnóstico falso negativo.

- Melanoma desmoplásico
- Melanoma de desviación mínima
- Melanoma nevoide
- Melanoma de célula pequeña
- Melanoma spizoide
- Melanoma de célula en anillo de sello
- Melanoma rabdoide
- Melanoma de célula clara
- Melanoma mixoide
- Melanoma a adenoideo y pseudopapilar
- Melanoma de tipo nevus azul
- Melanoma angiomatoide
- Melanoma metaplasico
- Melanoma de tipo animal
- Melanoma de la infancia
- El tumor dérmico scamomelanocítico

Esas variantes, salvo el melanoma desmoplásico, no presentan un valor pronóstico de importancia (85).

1.8.6 Melanoma Desmoplásico (MD)

El MD representa entre 1-4 % de los MMC con una edad media de los 61,5 años con un rango entre 24-90 años. Afecta más a los varones con una relación hombre y mujer (H/M) del 1,75. La mayoría de los MD se localizan en la región de cabeza y cuello. Clínicamente, el MD se presenta como una placa o un nódulo endurecido, a menudo no pigmentado. La ulceración no es un hallazgo común en este tipo (86).

En el estudio microscópico, el MD presenta celularidad fusiforme con atipia leve o moderada infiltrando los fascículos del colágeno dérmico que presenta moderada fibrosis. Tiene un grosor medio de 2.5 mm y se caracteriza por neurotropismo (la presencia de uno o más foco de una afectación circunferencial por las células del melanoma en torno a un nervio a nivel de dermis o tejido graso subcutáneo y/o la presencia de un nervio engrosado que contiene células neoplásicas en su interior). Esta característica se relaciona con las recaídas locales (46%). El MD presenta frecuentemente negatividad para HMB-45 (86, 87).

1.8.7 Melanoma Maligno de las Mucosas (MMM)

Los MMM son lesiones excepcionales. En la región de cabeza y cuello se localizan en las cavidades nasal y oral y la conjuntiva ocular. También están presentes en la mucosa genital y el área perianal (88).

Estos melanomas suelen tener un mal pronóstico, una supervivencia de sólo un 10-25% a los 5 años en los melanomas de la mucosa oral o nasal, 25-54% en el melanoma vulvar y una supervivencia media de 17 meses en los melanomas anorectales (87, 88).

1.8.8 Melanoma Uveal

Es la neoplasia intraocular primaria más frecuente en el adulto. Se origina en las células pigmentadas de la úvea. Se relacionan con nevus benigno preexistente (91). Esta neoplasia puede estar localizada en cualquier parte del tracto uveal, en coroides y en cuerpo ciliar. Esta localización es más frecuente que la localización en iris. Clínicamente se presenta como alteración en la visión, frecuentemente, debido a un despegamiento de la retina.

La mortalidad total asociada a los 15 años es del 50%. Los factores de riesgo asociados son el tipo celular epitelioides, el tamaño tumoral, localización fuera de iris, afectación del nervio óptico y la afectación de la esclerótica (91).

1.8.9 Tipo Celular

Los melanomas se dividen en dos tipos celulares en principio: epitelioides y fusiformes, aunque muchos de los melanomas presentan los dos tipos celulares. La morfología epitelioides se observa en melanomas de extensión superficial y el melanoma nodular, mientras que el melanoma lentiginoso acral y el lentigo maligno melanoma suelen presentar una celularidad de morfología fusiforme (85).

En ocasiones el melanoma presenta morfológica pleomorfica con marcada atipia nuclear, numerosas figuras de mitosis y presencia de células gigantes, esas variantes morfológicas necesitan realizar estudios adicionales para distinguirlos de metástasis cutáneo de carcinoma o afectación por linfomas de alto grado CD30+ (85).

1.9 FACTORES DE RIESGO

1.9.1 FACTORES DE RIESGO MEDIO AMBIENTALES

1.9.1.1 Exposición a los rayos ultravioletas (RUV)

La exposición intermitente a los RUV es el factor medioambiental de riesgo más importante para el desarrollo del melanoma maligno cutáneo (MMC). Se ha mostrado que la exposición solar intermitente en poblaciones caucásicas, especialmente durante la infancia (92), es el factor de riesgo más importante para la aparición de este tipo de neoplasia. El riesgo relativo para su desarrollo es alrededor de 2, pero cuando se tiene en cuenta el fenotipo cutáneo, el riesgo relativo aumenta de manera marcada para los fenotipos I y II.

La exposición solar crónica excesiva (93) y las quemaduras múltiples (94) aumentan el riesgo del melanoma de manera marcada.

La patogénesis del MMC es diferente en lesiones de cabeza y cuello que se han relacionado a la exposición solar crónica mientras las lesiones en tronco aparecen en personas con múltiples nevus melanocíticos (95).

1.9.1.2. Fármacos

Los psoralenos incrementan el daño inducido por la luz ultravioleta, aumentando así el riesgo por melanoma. La fotoquimioterapia oral con metoxalenos y la luz ultravioleta han mostrado estar asociadas al aumento de riesgo de melanoma y sigue aumentando este riesgo después de pasados varios años (96).

La ingesta de otros fármacos, como la levodopa (97) algunos beta-bloqueantes, tiazidas y benzodiazepinas, también se han asociado con el desarrollo de melanoma. Otro estudio ha mostrado una relación entre el MMC y el Clomifeno y la gonadotropina coriónica humana HCG (98).

1.9.1.3. Químicos

Algunos productos químicos y contaminantes como el arsénico, la radiación ionizante están relacionados con el melanoma (98). Las exposiciones ocupacionales a productos químicos tales como vinilo, cloruro, bifenilos policlorados, y petroquímicos se han relacionado con un posible mayor riesgo de melanoma.

1.9.1.4. Hormonas

existe controversia entre la relación de las hormonas sexuales femeninas y el uso de anticonceptivos orales con respecto a un potencial aumento del riesgo de melanoma, debido a un ligero riesgo mayor de pacientes con cáncer de mama y presencia de melanoma, y el hecho de que los estrógenos pueden aumentar el recuento de los melanocitos y causar hiperpigmentación cutánea. Los estudios recientes no han podido validar esta teoría (99).

1.9.1.5. Otros

Inmunosupresión: los pacientes inmunosuprimidos presentan un mayor riesgo de desarrollar MMC según varios estudios (100).

El estatus socio-económico: el melanoma es más frecuente en pacientes con estatus socioeconómico más alto, probablemente debido a una exposición solar intermitente más alta y excesiva. El aumento de la riqueza en países occidentales, predominantemente de raza caucásica, en los últimos 60 años podía explicar de alguna manera el aumento de la incidencia del MMC en esas poblaciones (14).

1.9.2 FACTORES INDIVIDUALES

1.9.2.1 Fenotipo Cutáneo

Según Fitzpatrick existen 6 fenotipos cutáneos, los tipos I y II se han relacionado con mayor riesgo para la aparición del MMC (101).

Los fenotipos cutáneos definidos por Fitzpatrick son los siguientes:

- Fototipo I: individuos de piel blanca en los que la exposición solar provoca quemaduras, sin bronceado.
- Fototipo II: individuos de piel blanca en los que la exposición solar provoca quemaduras, con mínimo bronceado.

- Fototipo III: individuos de piel blanca en los que la exposición solar provoca tanto quemadura como bronceado.
- Fototipo IV: individuos de piel blanca en los que la exposición solar no provoca quemaduras, permitiendo el bronceado.
- Fototipo V: individuos de piel parda en los que la exposición solar no provoca quemaduras, permitiendo el bronceado.
- Fototipo VI: individuos de piel negra en los que la exposición solar no provoca quemaduras, permitiendo el bronceado.

1.9.2.2. Nevus

Los nevus melanocíticos se consideran precursores y marcadores de riesgo para el MMC (102). Entre el 10 y el 50 % de las MMC presentan relación con el nevus con un riesgo de 0.5-1% de aparición sobre un nevus común adquirido, la mayoría de los cuales son displásicos (49).

El riesgo anual estimado de malignización de un nevus es del 0.0005% en personas menores de 40 años, en varones mayores de 60 años este riesgo es del 0.003% (103). Los melanomas que se desarrollan sobre un nevus tienen mejor pronóstico que los que carecen de esta relación (104).

Los nevus con más relación con el melanoma son:

1. El nevus displásico: este tipo nevus está asociado a un del riesgo en 4-8 veces de desarrollar melanoma (105). Se considera un marcador de riesgo y precursor directo de melanoma. La presencia de 10 o más nevus displásicos incrementa el riesgo de melanoma 12 veces (106).

2. El Síndrome del Nevus Displásico, que se define como la presencia de dos o más nevus displásicos en el mismo paciente o en 2 o más miembros de una familia, con una incidencia de del 5-10% en la población caucásica, aumenta el riesgo del desarrollo de MMC en 5- 10 veces.

La presencia de este síndrome en personas que tienen 2 o más familiares con melanoma aumenta el riesgo de padecer esta neoplasia hasta casi 100%. (107). El 95% de los melanomas que se desarrollan sobre nevus displásicos son melanomas de extensión superficial.

La clasificación de los pacientes con Síndrome de Nevus Displásico, establecida en 1984 por la conferencia consenso del National Institute of Health, ha dividido estos pacientes en cuatro categorías en base a sus antecedentes personales y familiares. Esta clasificación se basa en que el riesgo de melanoma en individuos en la categoría A o B se multiplica por 90, mientras que en los pacientes en la categoría D se multiplica por 400-500.

Categoría A; pacientes que presentan múltiples nevus displásicos pero que no tienen historia personal o familiar de melanoma ni historia familiar de nevus displásicos.

Categoría B; pacientes con múltiples nevus displásicos, pero sin antecedentes personales ni familiares de melanoma, pero con historia familiar de nevus displásicos.

Categoría C; pacientes con múltiples nevus displásicos con antecedentes personales de melanoma, pero sin antecedentes familiares de melanoma ni de nevus displásicos.

Categoría D; Pacientes con múltiples nevus displásicos, con antecedentes personales y familiares de melanoma y antecedentes familiares de nevus displásicos (108).

Familial Atypical Multiple Mole Melanoma Syndrome FAMMM (Síndrome de Nevus Displásico familiar o categoría D): es la presencia de más de 50 nevus, algunos displásicos, en pacientes con uno o más familiares de primer o segundo grado con antecedentes de melanoma. Este síndrome aumenta el riesgo de padecer MMC hasta casi 100% (108).

3. Nevus melanocíticos congénitos (NMC): el tipo gigante (> 20cm) tiene un riesgo significativo para el desarrollo de MMC. Los estudios de los nevus melanocíticos congénitos medianos y pequeño no han mostrado una evidencia clara que les relaciona con el melanoma (109).

4. Nevus melanocíticos adquiridos (NMA): el número elevado de este tipo de nevus se considera un factor del riesgo para el desarrollo del MMC. Su número está relacionado con el fenotipo cutáneo y la exposición solar durante la infancia y adolescencia (110).

1.9.2.3. Predisposición genética

Las alteraciones genéticas son responsables del 5-10 % de todos los melanomas mientras el resto son esporádicos. Los cromosomas 1,6,7,9 y 10 son los que más han presentado alteraciones (109, 110), de los cuales se destacan los siguientes:

1. CDKN2A

También llamado p16INK4a, es inhibidor de quinasas dependiente de ciclina 2, localizados en la región p21 del cromosoma 9. El 10-30% de los pacientes con melanoma con una historia familiar positiva de 2 o más miembros afectados presentan mutaciones en este gen (111, 112).

2. CDK4

Es un oncogén dominante que se localiza en el cromosoma 12q14. La mutación de esta oncogén es muy rara, se ha visto en menos de 15 familias en todo el mundo (101).

3. MC1R

El gen receptor de melanocortina 1 (MC1R) a menudo presenta polimorfismos, algunos están asociados al fenotipo susceptible de melanoma como es tener el pelo de color rojo. Se ha visto dos o más polimorfismos en el MC1R en personas con pelo rojo, fenómeno no observado en otros individuos (115). Estos Polimorfismos en el MC1R parecen estar relacionados con un aumento del riesgo de melanoma (116).

4. BRAF

Este gen codifica una cinasa que regula el crecimiento celular y la transformación maligna por la vía de la cinasa. Se ha identificado como un oncogen en pacientes con melanoma cutáneo esporádico. En dos tercios de las muestras de melanoma se han identificado mutaciones somáticas en este gen (20) y en otros tipos de tumor. Este gen esta mutado también en algunos nevus melanocíticos congénitos y displásicos y en otros tumores limitando su valor etiológico (117).

Markovic N. y otros autores han resumido los factores de riesgo en tres categorías, fuerte, débil e inconsistente (tab.5) (1).

Tab.5. Factores de riesgo para melanoma (1).

EVIDENCIA FUERTE	EVIDENCIA DÉBIL	INCONSISTENTE
Factores ambientales	Factores ambientales	Factores ambientales
Exposición al sol	Bronceado UV	
Localización geográfica	Obesidad	
	Empleo industrial	
Factores individuales	Factores individuales	Factores individuales
Número de nevus	Historia de cáncer cutáneo no melanoma (CCNM)	Embarazo
Nevus displásicos	Nivel socioeconómico alto	
Historia familiar de Melanoma	Pelo castaño	
Inmunosupresión	Sexo Varón	
Dificultad para broncearse	Hormonas endógenas	
Ojos azules o verdes		
Pelo rubio o rojo		

1.10 FACTORES PRONÓSTICOS

1.10.1 FACTORES PRONÓSTICOS SEGÚN ESTADIO CLÍNICO

1.10.1.1 Factores pronósticos en estadio I y II

El pronóstico de un paciente con melanoma maligno cutáneo localizado primario (estadio I y II) depende principalmente de tres factores, los cuales fueron confirmados por el análisis multivariable llevado a cabo por la AJCC en 2009. Estos factores en orden de importancia son: el índice de Breslow, índice mitótico y la presencia de ulceración. Sin embargo, hay otros factores histológicos que influyen en el pronóstico de la enfermedad (8).

En este análisis de la AJCC y con 27000 pacientes en estadio I y II estima una supervivencia asociada a los 10 y 5 años del 97 y 93% en estadio patológico T1a, llegando a ser 53 y 39% en estadio T4b, es decir, varía entre 93% en estadio clínico IA y 39% en estadio IIC (8).

En cuanto al índice de Breslow, en este análisis de la AJCC y con 11,841 pacientes con MMC en estadio T1 (≤ 1 mm), la supervivencia a los 10 años era 92%, 80% en los 8,046 pacientes en estadio T2 (1.01 to 2.00 mm), 63% en los 5,291 en estadio T3, (2.01 to 4.00 mm) y 50% en los 2,461 pacientes en estadios T4 (>4 mm) (8).

En cuanto a la ulceración, en este análisis de la AJCC la supervivencia a los 5 años era 79% para MMC T3a (no ulcerado) y 82% para MMC T2b (ulcerado), ambos en estadio clínico IIA. Los MMC T4a (no ulcerado) tenían supervivencia a los 5 años del 71%, similar a los melanomas en estadio T3b (ulcerados) con tasas del 68%; ambos en estadio IIB. Los melanomas en estadio T4b (ulcerados) en estadio clínico IIC han tenido tasas de supervivencia a los 5 años del 53% (8).

En cuanto a la mitosis, el análisis de los datos en este estudio del AJCC, con 10.233 pacientes, la mitosis fue el segundo factor pronóstico más importante de la supervivencia después del índice de Breslow (8).

En cuanto al estadio T1 y la relación entre el índice mitótico y la ulceración, se ha observado que la supervivencia a los 10 años en este estadio era 95% en los MMC no ulcerados y con $<$ de 1 mitosis en $1/\text{mm}^2$, cayendo hasta 88% en MMC con índice mitótico $\geq 1/\text{mm}^2$ (8).

Los melanomas ulcerados se asociaban con un índice mitótico $\geq 1/\text{mm}^2$ en el 78% de los casos. Sin embargo, la supervivencia era igual, independientemente si el índice mitótico era mayor y menor de 1. Este dato, ha permitido que el índice mitótico sustituye al índice de Clark en la subcalsificación del estadio T1 (8).

1.10.1.2 Factores pronósticos en estadio III

El análisis de los resultados ofrecido en la última versión de la ACJJ (8) ha mostrado que los siguientes factores son los de mayor valor pronóstico independientes en este estadio:

- El número de ganglios metastásicos; a mayor número de metástasis peor pronóstico
- La carga tumoral (micrometástasis vs macrometástasis) en el momento del estadiaje. (las micrometástasis son diagnosticadas después de cirugía electiva o linfadenectomía del ganglio centinela. Las macrometástasis: nódulos linfáticos detectables clínicamente confirmados por linfadenectomía terapéutica o cualquier nódulo linfático metastásico con extensión extracapsular)
- La presencia de ulceración del tumor primario
- El grosor del tumor primario (índice de Breslow)

La supervivencia a los 5 años en este estadio basada en la TNM varía entre 70% en T1-4N1aM0 y 39% en T1-4N3M0. En ausencia de metástasis ganglionar, pacientes con microsateletosis (N2c) tienen una supervivencia a los 5 y 10 años del 69% y 52%, respectivamente, mientras los que tienen metástasis ganglionar y microsateletosis (N3) presentan peores tasas de supervivencia con 46% y 33%, respectivamente. La supervivencia a los 5 años en relación a los subestadiaje del estadio III son 78%, 59% y 40% para IIIA, IIIB y IIIC respectivamente (8).

1.10.1.3 Factores pronósticos en estadio IV

El análisis de los resultados ofrecido en la última versión de la ACJJ ha propuesto clasificar este estadio en M1a, M1b y M1c según la localización de la metástasis (visceral vs no visceral) y el nivel de la LHD (8).

La supervivencia a un año del melanoma metastásico era del 62% para M1a, 53% para M1b, y 33% para M1c (8). Los pacientes en estadio M1a (pacientes con metástasis a nivel cutáneo, tejido subcutáneo, o en ganglio linfático con un nivel de LDH normal) tienen mejor pronóstico en comparación con los de localización visceral. los pacientes en estadio M1b (pacientes con metástasis pulmonares o la combinación entre pulmonares y cutáneos o tejido subcutáneo, con LDH normal) presentan un pronóstico intermedio (8).

Los pacientes en estadio M1c (Pacientes con metástasis en cualquier nivel o sitio anatómico con una LDH alta) presentan el peor pronóstico (8).

1.10.2 FACTORES PRONÓSTICOS INDEPENDIENTES

1.10.2.1 Índice de Breslow

El índice de Breslow es la medida, con micrómetro, del espesor de infiltración del melanoma en el sentido vertical desde el estrato granuloso de la epidermis hasta la parte más profunda de la lesión. En presencia de ulceración la medida se debe realizar desde la superficie de la ulcera hasta el punto más profundo de la lesión (116, 117).

El *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) estadia el grosor del tumor en cuatro categorías: $\leq 1,0$ mm; 1,01 a 2,0 mm; 2,01 a 4,0 mm y $>4,0$ mm. (8). El índice de Breslow es el factor pronóstico independiente más importante en el estadio I y II del MMC (8).

El valor pronóstico del grosor de invasión (índice Breslow) se explica por su relación directa con el volumen y la masa tumoral. El grosor de invasión presenta una relación significativa con la supervivencia asociada. La supervivencia a los 5 años en pacientes con MMC sin ulceración es: para Breslow ≤ 1 mm 95%, 1.01–2 mm 89%, 2.01 –4 mm 79% y > 4 mm 67%. Para pacientes con ulceración la tasa de supervivencia a 5 años es: para Breslow ≤ 1 mm 91%, 1.01 –2 mm 77%, 2.01 –4 mm 63% y > 4 mm 45%. (118, 119).

1.10.2.2 Índice mitótico

El índice mitótico refleja la proliferación tumoral. Es el número de mitosis por 1 mm² en el área de la dermis con el mayor número de figuras mitóticas “hot spot”. (121). Es el segundo factor pronóstico independiente más importante en el estadio I y II del MMC (122).

El análisis de la AJCC 2009 mostró un peor pronóstico con el aumento de la tasa mitótica. la supervivencia a los 10 años era del 95% para melanomas no ulceradas en estadio T1 con un índice mitótico $< 1/\text{mm}^2$, bajando a 88% en pacientes con un índice mitótico $\geq 1/\text{mm}^2$ ($P < .0001$) (8).

El 78% de los pacientes en estadio T1 con melanoma ulcerado tenían un índice mitótico $\geq 1/\text{mm}^2$, sin embargo, la supervivencia a los 10 años era la misma (85% v 87%; $P = .41$) independientemente de si el índice mitótico era < 1 o $\geq 1/\text{mm}^2$ (8).

1.10.2.3 Ulceración

La ulceración es la pérdida total o parcial de la epidermis, sin embargo, para que esta pérdida de tejido tenga un valor pronostico, se han establecido varios criterios, el cumplimiento de los cuales es imprescindible. Los criterios de ulceración del MMC son:

1. La pérdida significativa de todo el espesor de la epidermis incluyendo la pérdida de la capa cornea y la membrana basal.
2. Evidencia de cambios reactivos (depósito de fibrina o neutrófilos)
3. Adelgazamiento, borramiento o la hiperplasia reactiva del epitelio adyacente (123).

Este factor de riesgo se ha considerado como el segundo predictor independiente más importante para la supervivencia entre los factores analizados en un estudio con 17.600 pacientes con MMC (124). A pesar de que este factor es un predictor independiente de supervivencia, se ha observado que la ulceración aumenta con el aumento del grosor del tumor. Los melanomas finos $< 1\text{mm}$ presentaban 6% de ulceración mientras los gruesos > 4 mm un 63% (124). Además, se ha observado que la supervivencia de los pacientes con melanomas ulceradas con un nivel de Breslow era similar al del siguiente nivel sin ulceración (124).

En la Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification, Charles M Balch y otros autores explican que la presencia de ulceración disminuye la supervivencia en estadios iniciales siendo similar en estadios más avanzados. Por

ejemplo, la supervivencia a los 5 años era 79% para pacientes con MMC no ulcerado en estado patológico T3a y 82% para pacientes con MMC ulcerado en estado patológico T2b; ambos en estado clínico IIA. Los pacientes con MMC no ulcerado en estado patológico T4a tenía supervivencia a los 5 años del 71%, similar a MMC ulcerado en estado patológico T3b con tasa de 68%; ambos en estadio clínico IIB. Los pacientes con MMC ulcerado en estado patológico T4b tenían supervivencia a los 5 años de 53% categorizado como estado clínico IIC (8).

En cuanto a la relación entre el nivel de invasión y la ulceración dentro del mismo grupo de grosor se ha observado que en melanomas finos < 1mm el nivel de invasión era el más predictivo de la supervivencia por delante de la ulceración, mientras en melanomas gruesas >1 mm todo fue al revés, la ulceración fue más predictiva mientras el nivel de invasión era menos relevante otros factores como la edad y la localización anatómica (124).

1.10.2.4 Linfocitos intratumorales

La linfocitosis intratumoral o Tumor Infiltrating Lymphocytes (TIL) según Clark y otros autores (125) son los linfocitos que bordean la fase de crecimiento vertical del melanoma o que la infiltran. Este infiltrado se considera intenso si infiltra todo el componente invasivo del melanoma o si rodea su margen profundo de la fase vertical. Si el infiltrado es focal, entonces se califica como no intenso. Se considera negativo si es ausente o presente pero no infiltra el tumor (126).

En este estudio la supervivencia global a los 8 años fue del 88% para los pacientes con MMC con TIL intensos, 75% para los pacientes con TIL débil y 59% para los pacientes con TIL ausentes. Con posterioridad se han publicado trabajos con resultados similares (127) con una supervivencia del 100% a los 5 años (93% a los 10 años) en los pacientes con TIL intenso en uno de ellos (128).

1.10.2.5 Fase de crecimiento tumoral

Se conocen dos fases de crecimiento en MMC, radial y vertical. En la fase de crecimiento radial se incluyen los melanomas que presentan un crecimiento intraepidérmico horizontal, melanoma in situ, o aquellos que también presentan en dermis papilar células aisladas y/o tecas de tamaño menor, sin figuras de mitosis, que las que se encuentran en epidermis (129). Esta fase se caracteriza por un lento crecimiento. Siendo una lesión maligna in situ, su resección completa es curativa en casi el 100% de los casos.

Los melanomas en fase de crecimiento vertical se caracterizan por la presencia en la dermis nidos tumorales de tamaño mayor que en la epidermis o de mitosis (129). El MMC con fase de crecimiento vertical presentan peor pronóstico que las que presentan una fase de crecimiento radial única, siendo un factor de riesgo para la diseminación en el ganglio centinela, incluso en los melanomas finos menores de 1mm (126).

En varios estudios realizados, los análisis multivariantes de la supervivencia no se han demostrado que la fase de progresión tumoral sea un factor pronóstico independiente (124, 128).

1.10.2.6 Regresión

La regresión es la desaparición completa o parcial del melanoma siendo reemplazado por fibrosis colágena, un infiltrado linfocitario, melanófagos, proliferación vascular (131). La incidencia de regresión en tumores ≤ 0.75 mm es del 58% y se ha considerado que una regresión $> 50\%$ puede tener significancia pronóstica (119, 124).

En un estudio sobre más de 9.500 pacientes la presencia de regresión mayor del 75% estaba presente en todos los casos de melanoma finos ($< 0,8$ mm) que presentaban metástasis linfáticas regionales (132).

En un estudio, la presencia de regresión se ha considerado como un factor de mal pronóstico (125). Sin embargo, otros estudios no han podido demostrar este dato (131, 132).

1.10.2.7 Invasión linfovascular

La invasión vascular en el melanoma es la presencia evidente inequívoca de células de melanoma en la luz vascular, es un factor independiente de mal pronóstico (133, 134). La presencia de la invasión vascular se relaciona con grosor de invasión siendo infrecuente para melanomas menores de 1,5 mm, aumentando su frecuencia con el aumento del grosor (135).

El angiotropismo, un concepto descrito en la literatura, se considera una metastatización extravascular y presente con más frecuencia que la invasión vascular. Se observa principalmente en los pequeños vasos en áreas periféricas del melanoma (137), y está relacionado con una mayor frecuencia de recidivas locales y de metástasis sistémica (138).

1.10.2.8 Invasión perineural

La invasión perineural es la infiltración neoplásica de las fibras nerviosas con la extensión tumoral a través de los mismos. Este fenómeno es diagnóstico del variante neurotrópico en los melanomas desmoplásicos (139) que se relaciona con un mayor frecuencia con la recidiva local. Estudios reciente han mostrado aumento de recidiva local en MMC con invasión perineural y con márgenes quirúrgicas < 1 cm (140).

Los estudios realizados hasta el momento no han mostrado un valor pronóstico de la invasión perineural. En un estudio que con 190 pacientes con melanoma desmoplásico y 90 pacientes con melanoma desmoplásico neurotrópico se ha mostrado aumento de la recidiva local en melanomas con invasión perineural y los melanomas con márgenes de resección < 1 cm. No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia de ambos grupos comparadas con los otros tipos histológicos (140).

1.10.2.9 Satelitosis microscópica SM (Microsatélites)

La satelitosis microscópica se define como la existencia de nidos de células de melanoma de un tamaño mayor de 0,05mm separados claramente de la masa tumoral

por una capa de colágeno o grasa subcutánea de al menos 0,3mm. Este fenómeno fue descrito por primera vez por Day y otros autores en 1981 (141).

Según la AJCC la presencia de microsateletosis se debe considerar N2c de la clasificación TNM, lo que implica un estadio III (8). Este dato se debe al resultado de varios estudios que han mostrado disminución de la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en pacientes con este fenómeno (140-142).

La SM esta correlacionado de manera significativa con presencia de otros factores de mal pronóstico tal como el índice de Breslow, la ulceración, la mitosis y la invasión vascular. Además de su correlación con la recidiva locoregional. Sin embargo, este fenómeno no ha mostrado ser un factor predictor importante para la metástasis a distancia y la supervivencia global (140-142).

1.10.2.10 Sexo

En raza caucásica la incidencia del melanoma es superior en las mujeres que en los hombres. Sin embargo, en las últimas décadas habido un cambio de tendencia con aumento de la incidencia en hombres, superando a las mujeres (145, 146).

En cuanto a supervivencia, múltiples estudios epidemiológicos han demostrado una clara diferencia en la supervivencia a favor de las mujeres con un melanoma primario (145-147). Este dato se puede explicar de algún modo con el grosor y la localización anatomía del melanoma en mujeres. Las mujeres tienden a presentar melanomas más finos (148, 149) localizados con frecuencia en las extremidades, mientras que, en los hombres, son más frecuentes en el tronco, localización de peor pronóstico.

1.10.2.11 Edad

El MMC en edad avanzada se asocia con rasgos histopatológicos más agresivos tal como un mayor grosor y la ulceración como han mostrado varios estudios (150-153). Algunos estudios han mostrado que pacientes con edad avanzada tienen peor pronóstico en comparación pacientes jóvenes, siendo la edad avanzada un factor pronóstico independiente de la supervivencia global (156).

El mayor estudio que ha revisado y validado la TNM, donde se hace referencia a la supervivencia por grupos de edad, considerando como censurados los pacientes perdidos o los fallecidos por otra causa, ha mostrado que los pacientes menores de 40 años presentan una supervivencia superior al 77% a los 10 años, con una tendencia a disminuir con cada década, con una supervivencia a los 10 años del 69% en los pacientes de la sexta década de vida, 63% en los pacientes de la séptima década de vida y 56% en los pacientes de la octava década de la vida. Los ancianos mayores de 80 años han presentado un 43% de supervivencia en el mismo periodo (124).

La relación con el melanoma pediátrico, un estudio con 33 pacientes ha mostrado que los pacientes menores de 10 años tienen supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 90 % mientras en mayores de 10 años era del 47% (157).

1.10.2.12 Tipo histológico

Los 4 tipos clínico-patológicos, los tres descritos al principio por Clark: MES, el MLM y el MN (82), y el melanoma lentiginoso acral MLA que se describió más tarde (158), fueron clasificados en función de la presencia o no de fase previa de crecimiento radial, el MN carece de ella, y en caso de tenerla se diferencian en función del componente intraepidérmico: pagetoide en MES y lentiginoso MLM y MLA.

Sin embargo, el pronóstico del MMC se relaciona con el grosor de la lesión (índice de Breslow) más que el tipo histológico, por lo tanto, el tipo histológico no puede ser evaluado como factor pronóstico independiente.

Últimamente, muchos autores ven poco útil tomar el subtipo histológico como factor pronóstico y no ven utilidad pronóstica más allá de la que se produce por la propia localización del melanoma (158, 159). E. Sánchez Yus y otros autores (160) en una revisión de la clasificación de Clark han concluido lo siguiente:

- El MN sólo se distingue del MES por el número de crestas afectadas por la porción in situ: si son 3 o menos, es MN; si son 4 o más, es MES.
- El MLM y el MLA sólo se distinguen por la localización: si se localiza en las palmas, las plantas, el lecho ungueal o las semimucosas, es MLA; si está en cualquier otra zona, es MLM.
- El patrón distintivo, pagetoide, del MES es infrecuente en el melanoma in situ.
- Un número no escaso de MES tiene un peculiar patrón lentiginoso, en capa basal.

La baja frecuencia de las otras variantes del melanoma, como los desmoplásicos, nevoides, spitzoides, angiotrópicos o el nevus azul maligno limita saber su pronóstico (161). Sin embargo, algunos estudios concluyen que los pacientes con melanoma desmoplásico muestran una supervivencia bastante mayor que los melanomas convencionales de grosor equiparable (162). Otros autores no han confirmado estos datos (163).

1.10.2.13 Ganglio centinela

El ganglio centinela es el primer ganglio, o primeros ganglios, de una cadena linfática que drena un órgano o territorio tisular determinado, de los cuales, toda la linfa procedente de dicho órgano o territorio terminara pasando por él.

La técnica del ganglio centinela es un procedimiento que permite detectar posibles metástasis microscópicas regionales de los MMC clínicamente ocultas o negativas en la sonografía, y así mismo evaluar el estado de los ganglios linfáticos regionales (164).

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) se base en los siguientes conceptos:

- En la mayoría de los pacientes con melanoma, la vía inicial de la metástasis es la vía linfática hacia los ganglios regionales (165)

- El ganglio centinela presenta la primera evidencia de la metástasis del MMC se produce de forma secuencial (166).
- La teoría de Halsted destaca la importancia del tratamiento locorregional, la extensión de las células cancerosas a los ganglios linfáticos puede ser un indicador de metástasis a distancia por lo que debe realizarse tratamiento adyuvante (166, 167).

La recomendación para realizar la BSGC esta argumentada por la información vital que aporta el estado de GC para el estadiaje clínico y el manejo terapéutico del paciente, siendo el GC un factor pronóstico independiente en pacientes con estadio clínico I y II, además de estar incluido en la última revisión de la clasificación de la AJCC (8).

BSGC se ha establecido como una técnica útil para el estadiaje en MMC con un índice de Breslow > 1 mm o índice de Breslow ≤ 1 pero con factores de riesgo tal como presencia de ulceración o índice de mitosis $> 4/1$ mm. (8).

En cuanto a la linfadenectomía electiva (LAE), este procedimiento no ha mostrado tener una ventaja terapéutica (169). Estudios multicentricos han mostrado que una relación entre el estado del ganglio centinela GC y la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global (165,170). La realización de BSGC y linfadenectomía radical LAR en pacientes con GC positivo aumenta la supervivencia libre de enfermedad sin afectar la supervivencia global (165).

La mayoría de los estudios realizados comparando beneficio de LAR hasta el momento, entre ellos un estudio realizado en Alemania con 5547 pacientes en el periodo entre 2006 -2014 que ha sido realizado con GC positivos con un foco tumoral < 1 mm., no han mostrado un beneficio de la LAR en comparación con un grupo de observación. Según ellos, la LAR no está indicada en pacientes con GC con metástasis < 1 mm. (170, 171). Se recomienda realizar más estudios en pacientes con GC positivo con un foco metastásico $\Rightarrow > 1$ mm.

1.10.2.14 Metástasis

A. Metástasis ganglionar

La metástasis ganglionar es el factor pronóstico más importantes en pacientes en estadio clínico III. En este grupo de pacientes el número de metástasis peor pronóstico, el tipo de la metástasis (microscópico o subclínico vs macroscópico o clínico), ulceración del tumor primario se consideran los factores pronósticos más importantes en este estadio clínico III. La localización del tumor primario y la edad tiene una correlación estadística menos significativa con las tasas de la supervivencia (124).

La supervivencia a 10 años en pacientes con metástasis ganglionares microscópicas es de un 63% comparados con un 47% para metástasis macroscópicas (101). El predictor de supervivencia más importante es el tipo de metástasis en el momento en el que se presenta por primera vez. Los pacientes que presentan sólo metástasis local tienen mejor pronóstico que aquellos que presentan formas más avanzadas de metástasis (101).

B. Metástasis a distancia

La metástasis a distancia es el factor pronóstico más importantes en pacientes en estadio clínico IV. La localización de la metástasis (visceral vs no visceral) ha mostrado tener relevancia. Mejor pronóstico para las localizadas en piel, tejido subcutáneo y ganglios linfáticos frente a localización visceral. Las metástasis pulmonares tienen mejor pronóstico que en otras vísceras (122, 172).

1.11 TRATAMIENTO

El diagnóstico precoz del melanoma es el primer paso hacia un tratamiento eficaz y curativo en la mayoría de los casos. La supervivencia en melanomas *in situ* es del 100%, disminuyendo ligeramente en melanomas finos menos de 1mm de invasión sin factores morfológicos de peor pronóstico asociados como la mitosis y la ulceración (8).

1.11.1 Escisión quirúrgica

La escisión quirúrgica es el tratamiento más común y el más curativo de gran parte de los melanomas. Se recomienda realizar una escisión completa con márgenes libre de una lesión sospechosa de melanoma. Se recomienda no realizar una biopsia tipo punch por su presentación limitada de la lesión que puede impedir la correcta valoración de la lesión, conduciendo a un posible error en la aplicación de los protocolos diagnósticos que determinan el manejo posterior y el pronóstico del paciente (174). Los márgenes quirúrgicos recomendados son los siguientes:

- 5 mm en melanomas *in situ* lesiones;
- 1 cm en melanomas con < 2 mm de Breslow;
- 2 cm en melanomas con \geq 2 mm de Breslow (174)

Las medidas de los márgenes quirúrgicos como hemos visto anteriormente están basadas en el grosor de la invasión. Estos márgenes finos han sido validados en varios estudios en comparación con otros más gruesos sin encontrar una diferencia estadística relevante en cuanto a la supervivencia y la recidiva local (175, 176).

1.11.2 Radioterapia

La radioterapia es una herramienta eficaz en el tratamiento de varios tipos de melanoma. Se aplica en tratamiento de melanoma de mucosa en región de cabeza y cuello para prevenir recidiva (176, 177). En cuanto a los MMC, el uso de esta terapia en conjunto con la cirugía melanomas de tipo LMM ha mostrado capacidad de prevenir recidivas (175, 178). El MMC no resecable se trata con radiación térmica neuronal (176, 179).

La radioterapia ha mostrado utilidad significativa en tratamiento de pacientes con recidiva regional única. Henderson y otros autores, en un estudio multicéntrico randomizado ha mostrado la utilidad de esta terapia como terapia adyuvante en estos pacientes en cuanto a la recidiva, supervivencia, morbilidad y calidad de vida (175, 180).

1.11.3 Inmunoterapia

El uso de la inmunoterapia en melanoma está limitado a melanomas metastásicas, sean metástasis a distancia en pacientes con estadio IV o pacientes con estadio II-III con micrometastasis en ganglios linfáticos (176). La estimulación de la respuesta inmune interrumpiendo los mecanismos inmuno-inhibidores es una hipótesis que ha tenido un éxito variado hasta el momento (181, 182).

1.11.3.1 Interferón (IFN-A)

El interferón alfa (IFN alfa) es un modificador de la respuesta biológica que se utiliza en pacientes con melanoma en estadios clínico II y III. La Food and Drug Administration FDA en los EEUU ha aprobado su uso en estos estadios. La terapia en este agente ha mostrado mejorar la supervivencia libre de enfermedad con un efecto limitado sobre la supervivencia global (181). Solo en 4 de los 14 ensayos clínicos randomizados se ha visto mejoría en la supervivencia global en pacientes tratados con tratamiento adyuvante con IFN alfa (129).

1.11.3.2 Citoquinas

El uso de altas dosis de citoquinas tal como La IL-2 (interleucina-2) en pacientes en estadio IV ha sido aprobado por la FDA en 1998 debido a su eficacia (181). Se ha observado una tasa de respuesta del 16% en pacientes con estadios avanzados (184). Sin embargo, la toxicidad de este tratamiento es la principal limitación de su uso en altas dosis (185). Nuevas citoquinas tal como IL-15 and IL-21 han sido incluidos en el tratamiento del melanoma con resultados prometedores (185, 186).

1.11.3.3 Inmunoterapia adoptiva

Esta terapia se basa en activación in vitro de linfocitos del propio paciente con melanoma metastásico para administrarlo posteriormente. Tasa de respuesta hasta el 72% se han observado en algunos estudios (188).

1.11.3.4 Vacuna

Son inmunoestimulantes específicos que mejoran la respuesta inmunitaria con el objetivo de conseguir una regresión total o parcial del melanoma. Esta terapia se utiliza en pacientes en estadio IV. Se han observado una tasa de respuesta entre el 2,6 y 4% en un más de 40 estudios (188, 189).

1.11.4. Quimioterapia

La Dacarbazina, los platinos (Cisplatino, Carboplatino) y los alcaloides de la vinca (Vinblastina, Vindesina) son los fármacos más utilizados en el tratamiento de los melanomas metastáticos (191). La Dacarbazina es el más utilizado a pesar de una baja tasa de respuesta del 7.5% demostrada en los últimos estudios (191), y una supervivencia de 18 meses en parte de los pacientes (175, 191).

La combinación quimioterapia con anticuerpos monoclonal humanizado inhibidor del factor de crecimiento vascular tal como el Bevacizumab o los inhibidores de la kinasa tal como Sorafenib ha mostrado mejorar la supervivencia (193).

1.11.5. Terapia dirigida

La identificación de las mutaciones del gen BRAF y c-Kit ha permitido desarrollar agente de terapia dirigida en el melanoma. El inhibidor del BRAF, Sorafenib, inhibe la proliferación celular, la invasión e induce apoptosis en los melanocitos neoplásicos, ha mostrado tener una utilidad limitada (194). Sin embargo, el Vemurafenib (PLX4032) ha mostrado una tasa de respuesta clínica del 70% en pacientes con melanoma metastásico en ensayos en fase I (195). Desafortunadamente, este éxito es temporal, como muchos pacientes han mostrado resistencia a este medicamento después (176).

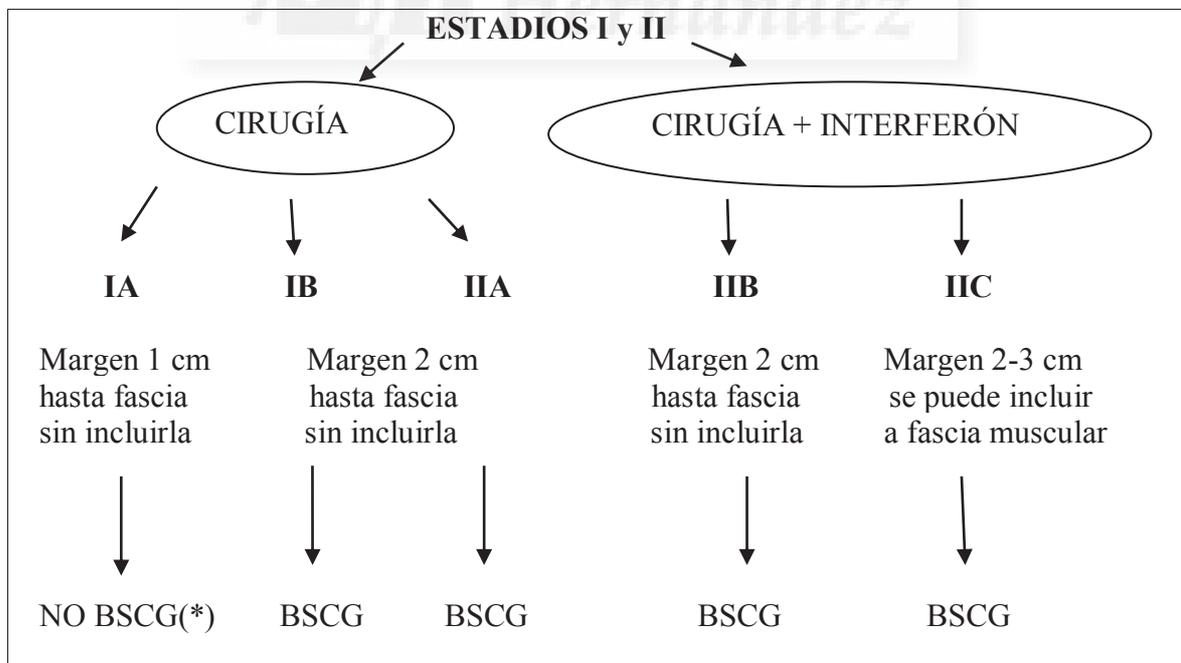
El Imatinib, pertenece a grupo de inhibidores del c-Kit, ha mostrado resultados prometedores en pacientes con melanoma metastasico con respuesta dramática al tratamiento (175, 184, 195).

1.11.6 La oncogüia del melanoma de la Comunidad Valenciana

La oncogüia del melanoma de la comunidad valenciana, publicada en 2006, ofrece datos relevantes y protocolos diagnósticos y de tratamiento en todas las etapas del diagnóstico y el tratamiento de esta neoplasia. A continuación, ofrecemos los protocolos de tratamiento y seguimiento que ofrece esta guía.

En la (tab.6) se ve el protocolo de tratamiento en los estadios I y II según la oncogüia. Destaca la realización de la BSGC a partir del estadio IB y la uso de la Interferón a partir del estadio IIB.

Tab.6 protocolo de tratamiento según la oncogüia de la Comunidad Valenciana

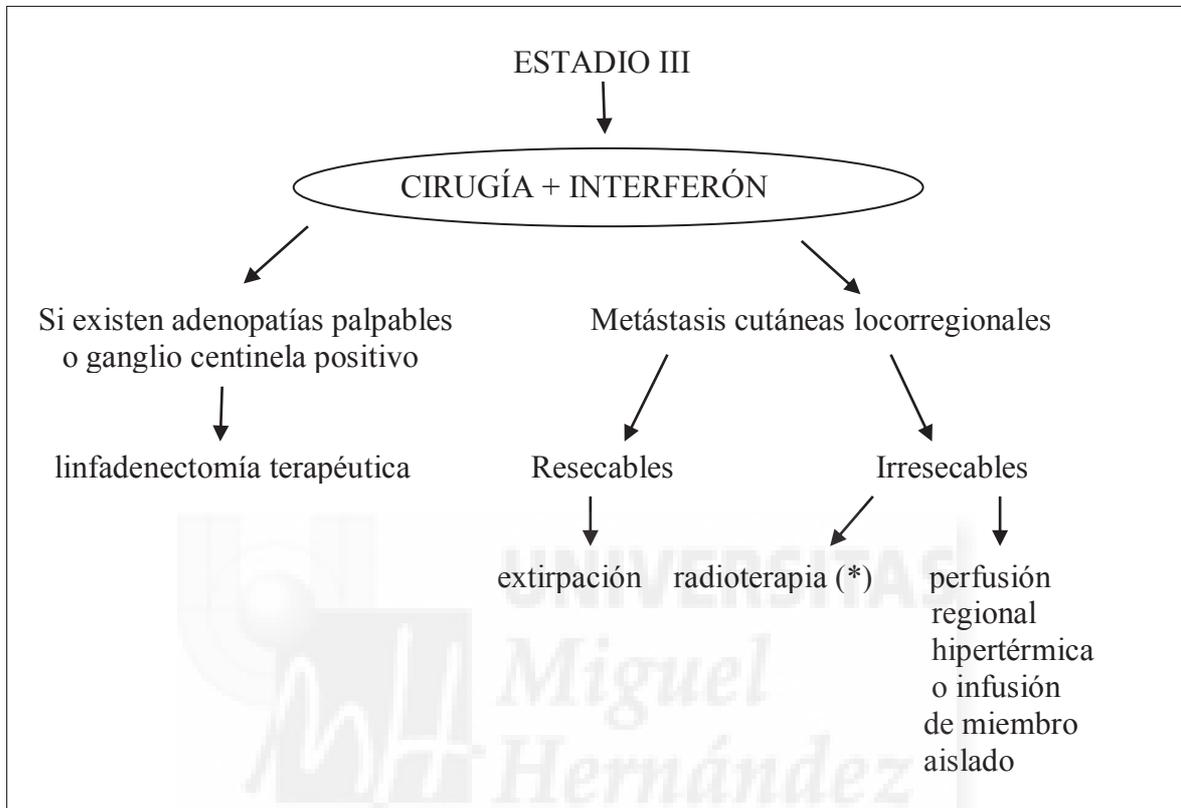


(*) Indicada si:

Regresión extensa (>75% tumor) invasión vascular y satelitosis microscópica, afectación del margen profundo en la pieza de exéresis, Clark>III, ulceración

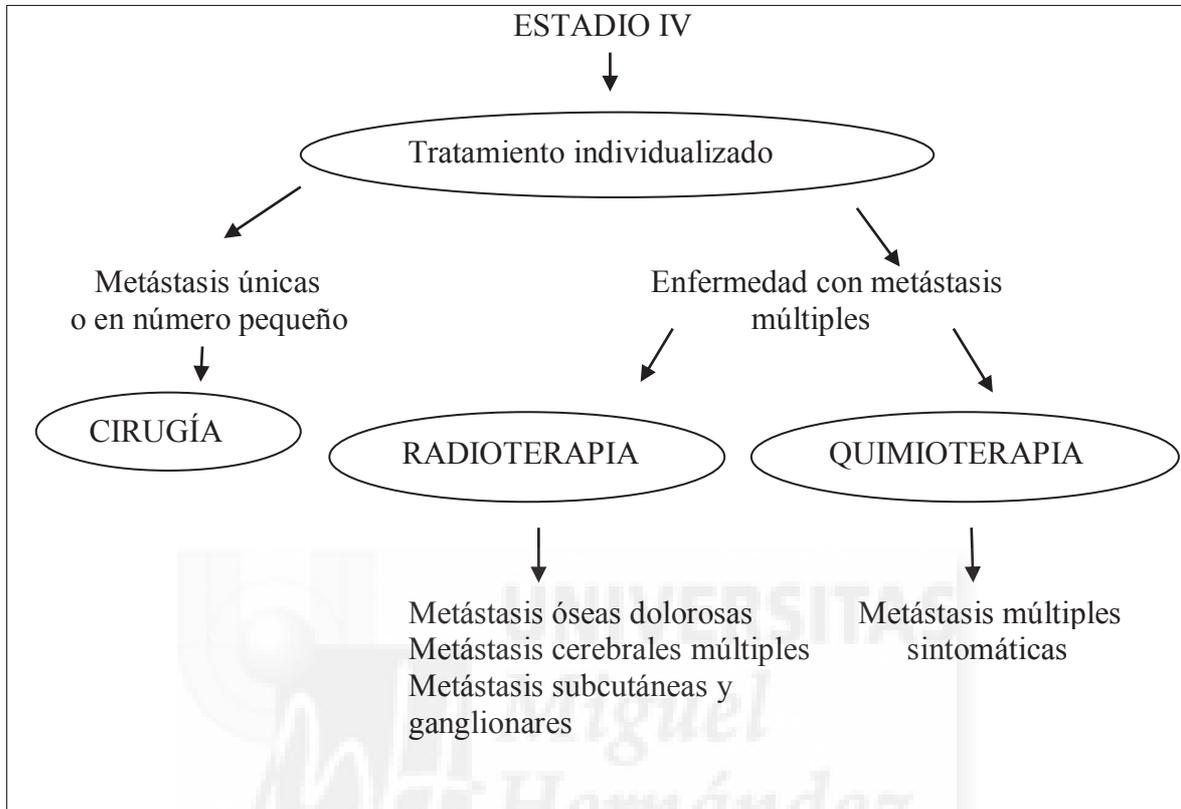
En la (tab.7) se ve el protocolo de tratamiento en los estadios III según la oncología. Destaca la realización de linfadenectomía en estadios iniciales y el uso de radioterapia en estadios más avanzados dentro del estadio clínico III.

Tab.7. Protocolo de tratamiento según la oncología de la Comunidad Valenciana en estadio clínico III



En la (tab.8) se ve el protocolo de tratamiento en los estadios IV según la oncogúa. Destaca el uso de la cirugía en metástasis únicas.

Tab.8. Protocolo de tratamiento según la oncogúa de la Comunidad Valenciana en estadio clínico IV



1.11.7 Protocolos de seguimiento

EL seguimiento del paciente depende del estadio clínico-patológico en que se encuentre. La oncogúa de la Comunidad Valenciana resume en la siguiente tabla las pautas a seguir:

En la (tab.9) se muestra el protocolo de seguimiento de los pacientes con melanoma cutáneo en todos los estadios clínicos según la oncogúa. Destaca la realización de la BSGC a partir del estadio IB y la uso de la Interferona a partir del estadio IIB.

Tab.9. Protocolo de seguimiento de paciente con MMC según la oncogua de la comunidad valenciana

Estadio	Años tras el diagnóstico	Intervalo de examen clínico	Pruebas complementarias
0	De por vida	12 meses	No solicitar
IA	1-3	6 meses	Analítica, Radiografía de tórax, Ecografía abdominal y ganglionar. Cada 12 meses
	4-5	12 meses	
	>5	12 meses	No solicitar
IB+IIA	1-3	3-6 meses	Radiografía de tórax, ecografía abdominal y ganglionar. Cada 6 meses
	3-5	6-12 meses	Radiografía de tórax, ecografía abdominal y ganglionar. Cada 12 meses
	>5	12 meses	No solicitar
IIB+IIC+II	1-3		TAC toracoabdominal. Cada 6 meses
	3-5		TAC toracoabdominal. Cada 12 meses
	>5		No solicitar
IV	Individualizado	Individualizado	Individualizado

1.12 PREVENCIÓN DEL MELANOMA

La prevención y el diagnóstico precoz del melanoma son las medidas más eficaces para disminuir las tasas relativamente altas que muestran nuestros resultados en nuestra área. La prevención del melanoma se divide en dos tipos: prevención primaria y secundaria.

1.12.1 Prevención primaria

La prevención primaria se basa en preservar la capa de ozono, la regulación del uso de cabinas de UVA con fines cosméticos, la educación ciudadana del riesgo de los rayos UVA y la protección solar, especialmente en niños y adolescentes (197).

Los programas de prevención de melanoma resumen en los siguientes puntos las medidas a tomar para una prevención primaria eficaz (198):

- Alimentar el conocimiento sobre la protección solar y riesgo del melanoma
- Evitar la exposición al sol y procurar estar a la sombra en la franja horaria de 12:00 - 17:00 horas
- El uso de sombreros, ropas protectoras, gafas y cremas con factor de protección solar
- La prevención de las quemaduras solares en la infancia.

1.12.2 Prevención secundaria

La prevención secundaria se basa en la detección precoz del melanoma con el objetivo de prevención de las muertes. Este objetivo se alcanza a través de campañas informativas sobre los signos de alerta de una lesión pigmentada, con el objetivo de buscar asistencia sanitaria temprana.



II. HIPÓTESIS

Hipótesis

1. La incidencia del melanoma en el área de salud de Elda ha aumentado en los últimos años.
2. La mortalidad por melanoma en el área de salud de Elda ha aumentado en los últimos años





III. OBJETIVOS

Objetivo general

Estudio de cohortes retrospectivo para estudiar la morbi-mortalidad por melanoma en el área de salud de Elda en el periodo 2005-2016

Objetivos específicos

1. Cuantificar la tasa de incidencia ajustada por edad de melanoma en los últimos 12 años en el departamento de Elda
2. Calcular las tasas ajustadas por edad de la mortalidad global y asociada al melanoma
3. Realizar un análisis de supervivencia tanto de mortalidad global como asociada al melanoma para identificar factores asociados



IV MATERIALES Y MÉTODOS



1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohortes retrospectivo para estudiar la morbi-mortalidad por melanoma en el área de salud de Elda en el periodo 2005-2016.

2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Los municipios que forman parte del área de salud de Elda son La Algueña, Beneixama, Biar, Campo de Mirra, Cañada, Elda, Monovar, Novelda, Petrer, Pinoso, La Romana, Salinas, Sax y Villena, con una población total de 181882 habitantes en 2016.

Se han recogido los melanomas diagnosticados en el Hospital general Universitario de Elda, así como los procedentes los Centros de atención primaria

Los sujetos son casos diagnosticados por melanoma mediante biopsia en el hospital General de Elda entre 2005 y 2016. A los sujetos se les realiza un seguimiento hasta el 30/12/2016 y se mide éxitus, causa de éxitus y fecha. Se miden también un conjunto de variables socio-demográficas y clínicas.

3. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se valoraron un total de 207 pacientes con melanoma, de los cuales 186 con MMC, 10 melanomas metastásicos de origen desconocido, 6 melanomas oculares y 4 melanomas de mucosa.

4. ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO

Se ha estimado la incidencia de casos de melanoma junto con un intervalo de confianza al 95% (IC 95%) en cada año del periodo 2005-2016 en el departamento de salud de Elda, ajustando por grupos quinquenales de edad, tomando la población estándar europea de 2013. Las poblaciones del área de salud se han obtenido del Instituto Nacional de Estadística. La estimación se ha realizado para ambos sexos y para cada sexo.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha realizado un análisis univariante de todas las variables calculando número y porcentaje para las variables cualitativas.

Para estimar la incidencia de la mortalidad, tanto mortalidad total como por melanoma, se ha calculado tablas de doble entrada aplicando el test Chi-Cuadrado para evaluar diferencias por variables explicativas.

Se ha realizado un análisis de supervivencia estimando curvas de Kaplan-Meier para cada variable explicativa, aplicando el test Log-Rank para evaluar las diferencias entre curvas de supervivencia. Se han estimado tiempos medios de supervivencia, junto con IC 95% en cada categoría de las variables explicativas.

Para estimar la magnitud de las asociaciones entre las variables explicativas y la mortalidad, se han ajustado modelos de regresión de Cox, realizando un ajuste simple y un modelo multivariante, tanto para la mortalidad total como por melanoma. En los modelos multivariantes se ha comprobado la hipótesis de riesgos constantes del modelo y estimado indicadores de bondad de ajuste. También se ha estimado la curva de supervivencia del modelo, con niveles medios las covariables

Se ha utilizado para los análisis el programa estadístico SPSS v18 y el programa R v.3.2.3.

6. MUESTREO

De forma consecutiva se seleccionaron todos los pacientes con MM, durante los años 2005-2016, conocidos por Historia clínica (Mizar, Abucasis) y programa informático de Anatomía Patológica (PAT-WIN 4.6.0.1), usando el código (C43) en el sistema de clasificación internacional de enfermedades CIE y el código en el Systematized Nomenclature of Medicine-Clinical Terms SNOMED CT.

7. CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.1 Criterios de inclusión

Los pacientes incluido en este estudio cumplen los siguientes criterios:

1. Pacientes con diagnóstico de melanoma maligno primario de cualquier localización con los resultados de la primera biopsia diagnóstica disponibles, entre 1.01.2005 hasta el 31.12.2016 en el servicio de anatomía patológica del Hospital General Universitario de Elda Virgen de la Salud.

2. La disposición de un conjunto mínimo de datos: fecha del registro, diagnóstico de melanoma, la fecha de nacimiento, el sexo, la localidad el estado del paciente.

7.2 Criterios de exclusión

1. Pacientes diagnosticados por melanoma metastásico y recidivante en el periodo de 2005-2016 con tumor primario conocido anterior a esta fecha

2. Pacientes fallecidos durante el periodo de 2005-2016 con fecha de muerte desconocida.

3. Pacientes fallecidos durante el periodo de 2005-2016 con causa de muerte desconocida.

4. Pacientes con carencia importante de los variables estudiados

8. VARIABLES ESTUDIADAS

Las variables estudiadas fueron:

1. Procedencia: localidad
2. Edad: En años en el momento del diagnóstico.
3. Sexo: 0-Mujer; 1-Hombre.

4. Tipo histológico: 1: de extensión superficial; 2: lentigo maligno; 3: nodular; 4: lentiginoso acral; 5: de mucosas; 6: desmoplásico; 7: otros; 8: ND
5. Fecha de recepción de la biopsia
6. Localización:1: cabeza y cuello; 2: hombros; 3: extremidades; 4: tronco; 5: mucosa; 6: ojo; 7: metastásico de desconocido primario; 8: ND
7. Nivel Clark en estadio patológico pT1: 1: I ; 2: II; 3:III; 4:IV; 5:V; 6: NP
8. Índice de Breslow: 1: =< 1 MM; 2: >1 - 2 MM; 3: > 2- 4MM; 4:>4MM; 6: ND
9. Ulceración: 1: si; 2: no; 3: ND
10. Mitosis en 1 mm²: 1: 0-4; 2: >4; 3: ND
11. Invasión vascular:1:SI; 2:NO; 3: ND
12. Invasión perineural:1:SI; 2:NO; 3: ND
13. Satelitis microscópica:1:SI; 2:NO; 3: ND
14. Resección completa:1:SI; 2:NO; 3: ND
15. Ganglio centinela: 1:SI; 2:NO; 3: ND
16. Estadio clínico: 1: I; 2: II; 3: III; 4: IV
17. Estadio clínico según manejo:1: I A; 2: IB, IIA; 3: IIB, IIB, IIC; 4: 3; 5:4
18. Estadio patológico TNM: T: tamaño; N: número ganglios con metástasis; Metástasis a distancia
19. Estado: 1: vivo; 2: fallecido
20. Adyuvancia:1:SI; 2:NO; 3: ND
21. Fecha de Adyuvancia.
22. Fecha de éxitos.

8.1 Edad

Este variable valora la edad de los pacientes en el momento del registro de la muestra en el servicio de Anatomía Patológica.

8.2 Sexo

Este variable valora el sexo de los pacientes en el momento del registro de la muestra en el servicio de Anatomía Patológica.

8.3 Procedencia

Este variable valora la procedencia de los pacientes en el momento del registro de la muestra en el servicio de Anatomía Patológica.

8.4 Tipo histológico

1. Melanoma de extensión superficial

El melanoma de extensión superficial es la forma más frecuente en la raza caucásica y representa el 70% (21),(22) de los casos de melanoma. El 40% del MES surge sobre nevus displásico mientras que el resto aparece de novo. Afecta a pacientes entre 30 y 50 años (22).

El MES localiza en cualquier parte del cuerpo, más frecuente en espalda de los hombres y en las extremidades inferiores de las mujeres. Este tipo de melanoma se

presenta clínicamente como una lesión pigmentada, heterogénea, de bordes irregulares y de más de 5 mm de diámetro (14, 82).

Histopatológicamente se caracteriza por una fase de crecimiento radial y patrón pagetoide de infiltración de la epidermis (14, 82).

2. Melanoma nodular

El melanoma nodular es la segunda forma de melanoma en cuanto a frecuencia, representa el 10-15 % de los casos. Afecta a pacientes con edades comprendidas entre 50 y 60 años. Suele ser una lesión de novo (14).

Clínicamente es manifiesta como una lesión pápula-nodular o polipoides frecuentemente ulcerada, de crecimiento rápido, localizada en tronco, aunque puede aparecer en cualquier lugar. Este tipo no suele cumplir la regla ABCD ya que carece de las características típicas del melanoma tal como la asimetría, pigmentación heterogénea y los bordes irregulares. Con frecuencia se confunde con lesiones inflamatorias o benignas y crea discordancia clínico-patológica (21).

Este tipo de melanoma muy agresivo que a menudo el paciente se presenta enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico (23).

Histopatológicamente presenta exclusivamente un crecimiento vertical y carece de fase de crecimiento radial (afectación epidémica) más allá del componente dérmico. Algunos autores admiten una extensión radial hasta tres crestas epidérmicas (14, 82).

3. Lentigo maligno de melanoma (Melanoma sobre lentigo maligno)

El melanoma sobre lentigo maligno representa el 10-15% de los melanomas. Suele aparecer en personas en la 7a y 8a década de la vida. Esta lesión afecta a área expuestas al sol como la cabeza y cuello y los hombros con marcado daño actínico (23).

Clínicamente es una lesión macular asimétrica, pigmentada, heterocrómica, de bordes irregulares y con fase crecimiento radial lenta de 5 a 15 años (Lentigo maligno/melanoma in situ) de excelente pronóstico. La fase de crecimiento vertical aparece en el 2,2-30% de los casos con un cambio importante del pronóstico, similar al del melanoma de extensión superficial (22).

Histopatológicamente se caracteriza por una fase de crecimiento radial y patrón lentiginoso de infiltración de epidermis. Esta lesión se asocia a marcada elastosis actínica a nivel de dermis (14, 82).

4. Melanoma lentiginoso acral

El melanoma lentiginoso acral es el menos frecuente en la raza caucásica, representando un 2-8% de los melanomas; sin embargo, es la forma más frecuente en personas de raza negra o asiática (22).

Este tipo de melanoma es el menos asociado con el nevus displásico y el daño solar. Afecta a personas mayores de 60 años. clínicamente el MLA se presenta como grandes áreas maculares pigmentadas de bordes irregulares en palmas de las manos,

plantas de los pies y mucosa o una lesión hiperpigmentada en la porción proximal del lecho ungueal. Esta lesión se presenta a menudo con ulceración en el momento del diagnóstico. Presentan un comportamiento agresivo y un mal pronóstico, parecido al del melanoma nodular (24, 82).

Histopatológicamente se caracteriza por una fase de crecimiento radial muy corta y patrón lentiginoso de infiltración de epidermis. El componente intraepidérmico está constituido por melanocitos atípicos grandes a menudo con núcleos bizarros (14).

8.5 Niveles de CLARK

Los niveles de Clark son una clasificación de la invasión del melanoma cutáneo según las estructuras histológicas de la piel.

Los niveles de Clark (82) son:

Nivel I: o melanoma “in situ”, donde todas las células tumorales se encuentran en la epidermis por encima de la membrana basal.

Nivel II: Invasión de la dermis papilar por células aisladas o pequeños nidos celulares, sin expandirla.

Nivel III: El tumor ocupa la interfase entre la dermis papilar y reticular media.

Nivel IV: Infiltración franca de la dermis reticular profunda.

Nivel V: Infiltración del tejido celular subcutáneo

8.6 Índice de Breslow

El índice de Breslow es la medida, con micrómetro, del espesor de infiltración del melanoma en el sentido vertical desde el estrato granuloso de la epidermis hasta la parte más profunda de la lesión. En presencia de ulceración la medida se debe realizar desde la superficie de la ulcera hasta el punto más profundo de la lesión (118, 119).

American Joint Committee on Cancer (AJCC) estadifica el grosor del tumor en cuatro categorías: $\leq 1,0$ mm; 1,01 a 2,0 mm; 2,01 a 4,0 mm y $>4,0$ mm. (8).

8.7 Ulceración

La ulceración es la pérdida total o parcial de la epidermis, sin embargo, para que esta pérdida de tejido tenga un valor pronóstico, se han establecido varios criterios, el cumplimiento de los cuales es imprescindible.

Los criterios de ulceración del MMC son:

1. la pérdida significativa de todo el espesor de la epidermis incluyendo la pérdida de la capa cornea y la membrana basal.
2. evidencia de cambios reactivos (depósito de fibrina o neutrófilos)
3. adelgazamiento, borramiento o la hiperplasia reactiva del epitelio adyacente (123).

8.8 Índice mitótico

El índice mitótico refleja la proliferación tumoral. Es el número de mitosis por 1 mm² en el área de la dermis con el mayor número de figuras mitóticas “hot spot”. (121).

8.9 Invasión linfovascular

La invasión vascular en el melanoma es la presencia evidente inequívoca de células de melanoma en la luz vascular (133, 134).

8.10 Invasión perineural

La invasión perineural es la infiltración neoplásica de las fibras nerviosas con la extensión tumoral a través de los mismos (139).

8.11 Satelitosis microscópica

La satelitosis microscópica se define como la existencia de nidos de células de melanoma de un tamaño mayor de 0,05mm separados claramente de la masa tumoral por una capa de colágeno o grasa subcutánea de al menos 0,3mm(141).

8.12 Ganglio centinela

El ganglio centinela es el primer ganglio, o primeros ganglios, de una cadena linfática que drena un órgano o territorio tisular determinado, de los cuales, toda la linfa que procede de dicho territorio debe pasar primero por el en primer lugar.

La técnica del ganglio centinela es un procedimiento que permite detectar posibles metástasis microscópicas regionales de MMC clínicamente ocultas o negativas en la sonografía, y así mismo evaluar el estado de los ganglios linfáticos regionales (164).

Según la oncogüia de la comunidad valenciana la BSCG está indicada para los pacientes que cumplan los siguientes criterios:

- Melanoma cutáneo primario localizado con estadios clínicos IIA y IIB.
- Melanoma con estadio clínico IA si existe regresión extensa (>75% del tumor), invasión vascular y satelitosis microscópica o afectación del margen profundo en la pieza de exéresis
- Melanoma con estadio clínico IIC en pacientes con buen estado general

8.13 Estadío clínico

Estadíaaje del melanoma basado en el estadio patológico TNM.

8.14. Resección

Este variable valora los márgenes quirúrgicos de resección, libre o afectos.

8.15 Tratamiento adyuvante con interferón (IFN-A)

El interferón alfa (IFN alfa) es un modificador de la respuesta biológica que se utiliza en pacientes con melanoma en estadios clínico II y III. La FDA ha aprobado su uso en estos estadios. Se utiliza en dosis altas (20×10^6 U por vía intravenosa/día durante una fase de inducción de 1 mes, seguido de 10×10^6 U por vía subcutánea tres veces a la semana durante 48 semanas (69).

9. DIAGNOSTICO HISTOPATOLÓGICO

El diagnostico histopatológico se realiza por el patólogo bajo un microscopio óptico sobre la biopsia cutánea.

Dicha biopsia debe ser recibida en un fijador de tejido, normalmente es formaldehído tamponado al 10%. Al día siguiente el patólogo responsable procede al estudio macroscópico, la descripción y la inclusión total o parcial del fragmento cutáneo remitido. Al tercer día, la biopsia se somete a múltiples procesos de hidratación y deshidratación, inclusión en parafina y cortes micrométrico con un micrótopo que se montan en portaobjetos, y tinción con hematoxilina-eosina. Después, los portaobjetos se entregan al patólogo correspondiente para valorar los hallazgos y variables morfológicas microscópicas según protocolo:

Protocolo de informe histopatológico de MMC

1. Tipo histológico de melanoma: 1-Melanoma de extensión superficial; 2-Melanoma nodular; 3-Melanoma tipo/sobre lentigo maligno; 4-Otros.
2. Fase de carecimiento radial: 0-No; 1- Si.
3. Fase de crecimiento vertical: 0-No; 1-Si.
4. Espesor en mm (Breslow): Medida en mm.
5. Nivel de Clark: 1-I; 2-II; 3-III; 4-IV; 5-V.
6. Presencia de ulceración: 0-No; 1-Si.
7. Número de mitosis por mm².
8. Tipo celular predominante: 1-Epitelioide; 2-Fusocelular y desmoplásico; 3-Spitzoide; 4-Globoide/balonizado.
9. Existencia de regresión: 0-No; 1-Si
10. Presencia de infiltrado linfocitario peritumoral: 0-Ausente o mínimo; 1-Discontinuo; 2- Denso.
11. Presencia de infiltrado linfocitario intratumoral: 0-Ausente; 1-Débil; 2-Moderado; 3-Intenso.
12. Presencia de satelitosis: 0-No; 1-Si.
13. Presencia de lesión melanocítica asociada: 0-No; 1-Nevus melanocítico común; 2-Nevus congénito; 3-Nevus atípico.
14. Presencia de elastosis actínica: 0-No; 1-Si

Ante el hallazgo de MMC y de manera rutinaria se realiza estudio inmunohistoquímico que ayuda a confirmar el diagnóstico en caso de sospecha y valorar algunas variables con más precisión.

Se realiza estudio inmunohistoquímico con anticuerpos HMB45, Melana A, S-100 y Ki-67, siguiendo el protocolo inmunohistoquímico.

Todos los casos sospechosos de MMC se discuten en una sesión interna de nuestro servicio y se presentan en la sesión clínico-patológico semanal con el servicio de dermatología.

Tras recibir el informe patológico formado y cerrado en el programa PATWIN se procede a seguir con los protocolos indicados en la Oncoguía del melanoma de la Comunidad Valenciana publicado en 2006.

1. Ampliación de márgenes quirúrgicos según índice de Breslow en MMC primario.
2. Estatificación con pruebas de imagen (tomografía axial computarizada (TAC) toraco-abdominal y resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral y realización de biopsia selectiva del ganglio centinela (BGC) según protocolo.
3. La realización de linfadenectomía regional y estudio de imagen (TAC, RMN, tomografía por emisión de positrones [PET]) en pacientes con BSGC positiva para descartar enfermedad metastásica
4. Tratamiento adyuvante con interferón alfa a dosis altas (20×10^6 U por vía intravenosa/día durante una fase de inducción de 1 mes, seguido de 10×10^6 U por vía subcutánea tres veces a la semana durante 48 semanas) en pacientes con BSGC positiva y estudios de imagen negativos.
5. Los pacientes con BGC negativa se someten a un seguimiento periódico en consultas externas, según protocolo.
6. Los pacientes que debutan con enfermedad metastásica son remitidos al comité de tumores (comité multidisciplinar con actividad semanal) para determinar la actitud diagnóstico-terapéutica más adecuada para cada paciente.

V. RESULTADOS



1. INCIDENCIAS

Nuestro análisis de la incidencia en el departamento de salud Elda muestra variaciones de las tasas de incidencia durante los años del estudio sin ser el resultado significativo, tal como se observa en la tab.10. Además, en esta tabla se ve que el mayor número de melanomas fue diagnosticado en los años 2010 y 2015, con un 12 y 10 % respectivamente. También, se observa ligera disminución de las tasas de incidencia en el principio del periodo de observación con tendencia a estabilización posterior excepto el año 2010 tal como se destaca en la fig. 11.

Tab.10. Número de casos de melanoma, población e Incidencia de melanoma en el departamento de Salud de Elda, por años para ambos sexos. Incidencia por cada 100.000 habitantes ajustada por grupos quinquenales de edad (método directo; población estándar europea 2013)

Año biop.	n	población	Ambos sexos	
			Incidencia	IC 95%
2005	20	190023	12,1	(6,8-17,4)
2006	20	190912	12,7	(7,0-18,3)
2007	10	192546	5,6	(2,1-9,2)
2008	10	194668	5,3	(2,0-8,7)
2009	12	195763	7,0	(3,0-11,0)
2010	26	195319	15,5	(9,5-21,5)
2011	16	194837	8,8	(4,4-13,1)
2012	19	194447	10,3	(5,6-15,0)
2013	17	193588	9,8	(5,1-14,4)
2014	19	191572	10,5	(5,8-15,3)
2015	21	190631	10,9	(6,2-15,6)
2016	16	181882	9,2	(4,6-13,7)

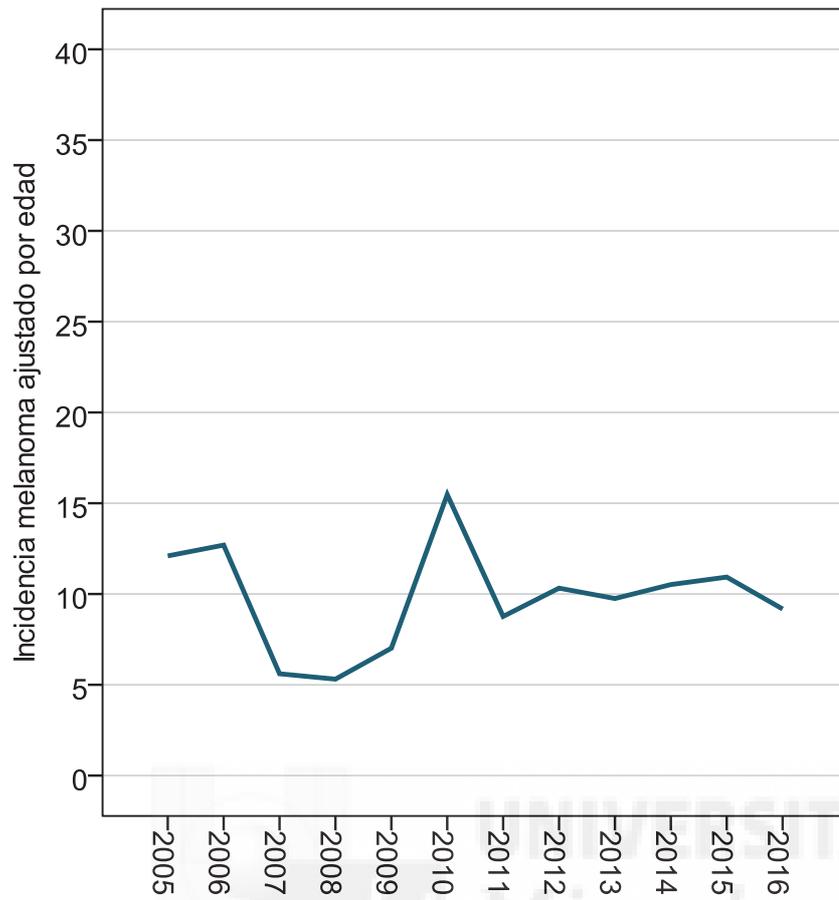


Fig. 11. Evolución de la incidencia del melanoma por años para ambos sexos.

Nuestros resultados muestran una tasa de Incidencia del periodo completo 2005-2016 de 10.6 y 9.4 por 100.000 habitantes para hombres y mujeres respectivamente, siendo la diferencia no significativa tal como se observa en la tab.11.

Tab.11. Incidencia del melanoma durante el periodo completo 2005-2016 separada por sexo. Incidencia por cada 100.000 habitantes ajustada por grupos quinquenales de edad (método directo; población estándar europea 2013)

Sexo	n	Incidencia	IC 95%
Hombres	101	10,6	(8,5-12,7)
Mujeres	105	9,4	(7,6-11,3)

En la tab.12 se ve unas tasas de incidencia del 8, 12.3 y 11.3 por 100.000 habitantes entre los periodos 2005-2008, 2009-2012, 2013-2016 para varones y 9.9, 9.3 y 9.1 por 100.000 habitantes para mujeres respectivamente. Se destaca ligera tendencia de aumento de las tasas en hombres y disminución de las mismas en mujeres sin ser significativa.

Tab.12. Incidencia del melanoma por periodos y separada por sexo. Incidencia por cada 100.000 habitantes ajustada por grupos quinquenales de edad (método directo; población estándar europea 2013)

Sexo	Periodo biopsia	n	Incidencia	IC 95%
Hombres	2005-2008	24	8,0	(4,7-11,3)
	2009-2012	39	12,3	(8,3-16,2)
	2013-2016	38	11,3	(7,7-14,9)
Mujeres	2005-2008	36	9,9	(6,6-13,1)
	2009-2012	34	9,3	(6,1-12,4)
	2013-2016	35	9,1	(6,1-12,2)

En la tab.13 se observa la evolución de tasas de incidencia separada por años, sexo y población. A lo largo del período de estudio las mujeres presentaron mayor incidencia en los primeros años 2005-2009, sin embargo, esta tendencia ha cambiado bruscamente a favor de los varones a partir de 2010 sin ser el resultado significativo tal como se observa en la fig. 12.

Tab.13. Número de casos de melanoma, población e Incidencia de melanoma en el departamento de Salud de Elda, por años y sexo. Incidencia por cada 100.000 habitantes ajustada por grupos quinquenales de edad (método directo; población estándar europea 2013).

Año biop.	Hombres			Mujeres		
	n población	Incid.*	IC 95%	n población	Incid.*	IC 95%
2005	7 94378	9,6	(2,4-16,7)	13 95645	14,5	(6,5-22,5)
2006	5 94834	9,0	(0,7-17,2)	15 96078	17,3	(8,4-26,1)
2007	4 95840	5,0	(0,0-10,0)	6 96706	6,1	(1,1-11,1)
2008	8 97122	8,9	(2,6-15,3)	2 97546	2,0	(0,0-4,8)
2009	4 97436	4,7	(0,0-9,5)	8 98327	9,0	(2,7-15,3)
2010	17 97184	22,3	(11,4-33,2)	9 98135	10,3	(3,5-17,1)
2011	8 96877	9,4	(2,9-16,0)	8 97960	8,4	(2,5-14,3)
2012	10 96682	12,6	(4,7-20,6)	9 97765	9,3	(3,2-15,4)
2013	9 96112	11,1	(3,8-18,3)	8 97476	8,3	(2,5-14,2)
2014	8 94984	10,6	(3,2-18,0)	11 96588	11,4	(4,6-18,1)
2015	14 94542	15,2	(7,2-23,2)	7 96089	7,4	(1,9-12,9)
2016	7 90156	8,3	(2,1-14,5)	9 91726	9,7	(3,3-16,1)

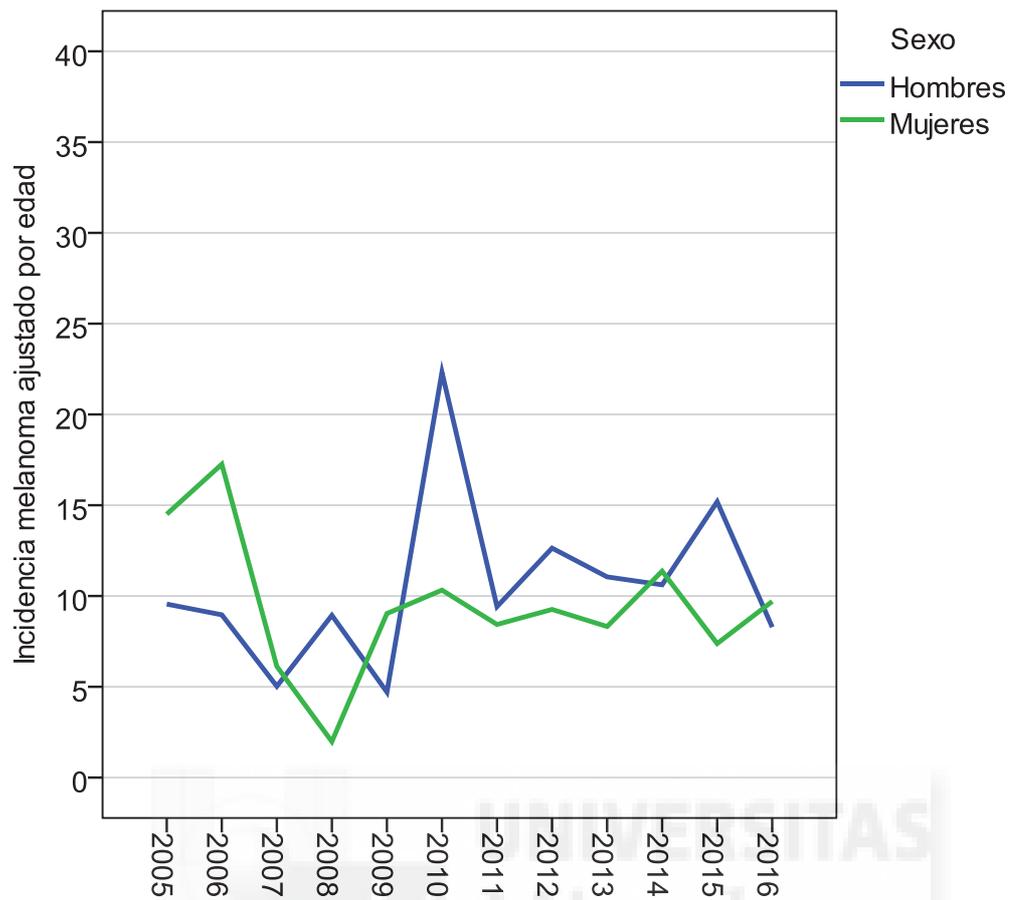


Figura 12. La evolución de la incidencia del melanoma por años separada por sexo en el departamento de Salud de Elda

2. DESCRIPTIVOS UNIVARIANTES

Tal como se resalta en las tab.14, 15, 16, nuestro análisis muestra las características de las variables estudiadas. A continuación, explicamos los resultados más importantes por separado con texto y figuras.

Tab.14. Descripción de los variables estudiados

		n	%
EDAD	< 45 años	28	13,6%
	45-64 años	80	38,8%
	65-74 años	45	21,8%
	> 74 años	53	25,7%
SEXO	Hombre	101	49,0%
	Mujer	105	51,0%
PROCEDENCIA	ALGUEÑA	2	1,0%
	BENIXAMA	1	,5%
	BIAR	8	3,9%
	CAÑADA	2	1,0%
	ELDA	66	32,0%
	FONDO DE LES NEUS	1	,5%
	MONOVAR	8	3,9%
	NOVELDA	32	15,5%
	PETRER	24	11,7%
	PINOSO	6	2,9%
	ROMANA	4	1,9%
	SALINAS	2	1,0%
	SAX	12	5,8%
	VILLENA	38	18,4%
ESTADIO	Estadio I	121	58,7%
	Estadio II	66	32,0%
	Estadio III	9	4,4%
	Estadio IV	10	4,9%
INVASION PERINEURAL	Si	5	2,7%
	No	177	97,3%
INVASION VASCULAR	Si	6	3,3%
	No	176	96,7%
SATELITOSIS MICROSCOPICA	Si	7	3,9%
	No	174	96,1%
RESECCION COMPLETA	Si	183	94,8%
	No	10	5,2%
TIPO HISTOLOGICO	no aplicable	16	0,0%
	ext. superficial	95	51,4,1%
	L. maligno nodular	22	11,4%
	L. acral	9	4,9%
	de mucosas	4	0,0%

		n	%
INDICE DE BRESLOW	<= 1 mm	85	46,2%
	1-2 mm	34	18,7%
	2-4 mm	26	14,3%
	> 4 mm	38	20,9%
ULCERACION	Si	44	23,9%
	No	138	76,1%
NUMERO DE MITOSIS	0-4	140	76,4%
	> 4	42	23,6%
		n	%
LOCALIZACION	cabeza y cuello	25	13,5%
	hombros	12	6,5%
	extremidades	67	36,2%
	tronco	81	43,8%
	mucosa	4	0,0%
	ojo	6	0,9%
	metastasis desc. prim.	10	0,9%
NIVEL DE CLARKT1	no aplicable	29	25,2%
	I	1	0,9%
	II	51	45,0%
	III	25	22,5%
	IV	7	6,3%
	V	0	,0%
	NP	0	,0%
GANGLIO CENTINELA	Si	47	25,7%
	No	141	74,3%
ESTADIO	IA	80	38,8%
	IB+IIA	61	29,6%
	IIB+IIC	47	22,8%
	Ganglio positivo	10	4,9%
	Metastasis	8	3,9%
ESTADIO2	Estadio I	121	58,7%
	Estadio II	66	32,0%
	Estadio III o IV	19	9,2%
ADYUVANCIA	Si	39	19,6%
	No	160	80,4%

		n	%
AÑO DE BIOPSIA	2005	20	9,7%
	2006	20	9,7%
	2007	10	4,9%
	2008	10	4,9%
	2009	12	5,8%
	2010	26	12,6%
	2011	16	7,8%
	2012	19	9,2%
	2013	17	8,3%
	2014	19	9,2%
	2015	21	10,2%
2016	16	7,8%	
EXITUS	No éxitus	156	75,7%
	Éxitus	50	24,3%
CAUSA DE MUERTE	melanoma	27	54,0%
	otros	23	46,0%

		Recuento	% del N de la columna
ganglio	Si	47	25,0%
	No por estadio I	94	50,0%
	No estadio II,III,IV	47	25,0%
NMITOSIS	Ninguna	55	29,2%
	Una o más	128	68,6%
NMITOSIS	1-3	81	43,2%
	> 3	47	25,4%

Tab.15. La edad mínima, media y máxima de los pacientes para ambos sexos en nuestro estudio

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EDAD	206	21	104	62,26	15,685

Tab.16. La edad mínima, media y máxima de los pacientes separada por sexo en nuestro estudio

SEXO	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Hombre EDAD	101	22	104	64,01	15,892
Mujer EDAD	105	21	89	60,58	15,371



2.1 Edad

Nuestros resultados han mostrado que la edad media de los pacientes incluidos era de 62.26 años, siendo la edad mínima 21 años y la máxima 104 años, tal como se observa en la tab.16.

Con separación por sexo, se ha visto que la edad media para los hombres era 64.01 años y para las mujeres 60.58 años, siendo la mínima 22 y 21 años para varones y mujeres respectivamente, y la máxima 101 y 105 años para varones y mujeres respectivamente, tal como se ve en (tab.15, 16).

Los pacientes entre los 45-64 años presentaban el grupo más numeroso, seguidos por mayores de 74 años, pacientes entre 65-74 años con y por últimos los menores de 45 años, tal como se destaca en la fig. 13.

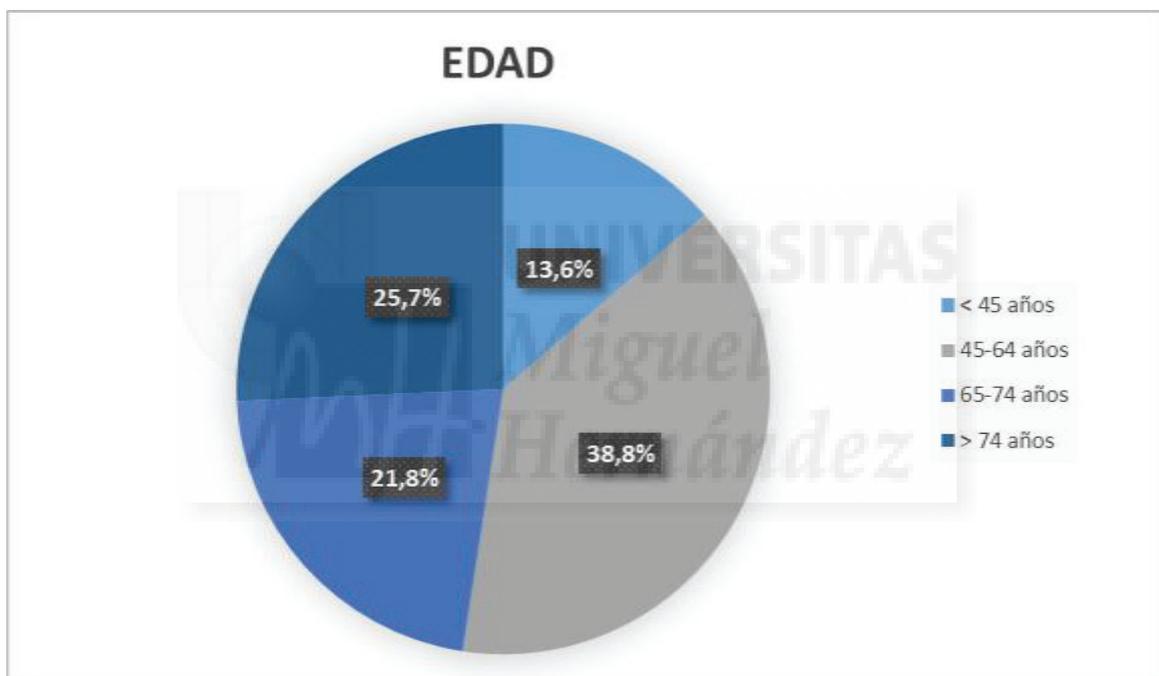


Fig. 13. Distribución del melanoma según franjas de edad

2.2 Sexo

En cuanto a tasa de incidencia por sexo, en nuestro estudio la distribución por sexos fue 49 % varones y 51 % mujeres, con una relación de 1:0.96 y una diferencia no significativa, tal como se resalta en la tab.16 y la fig.14.

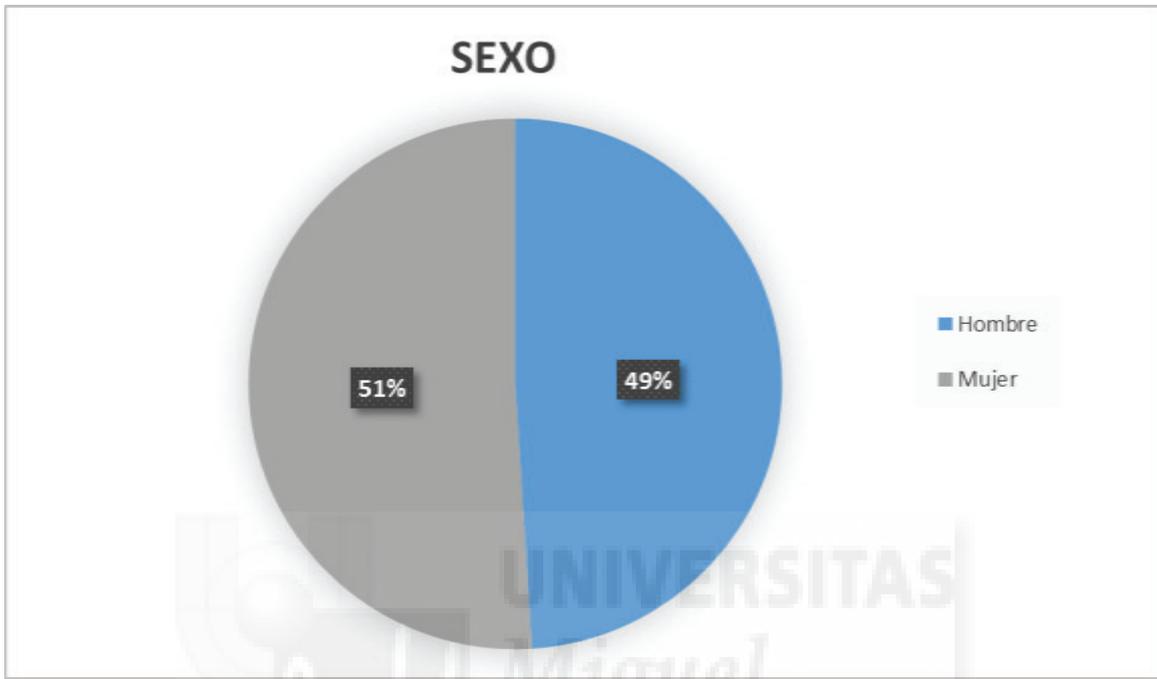


Fig. 14. Distribución del melanoma según sexo durante el periodo de nuestro estudio

2.3 Procedencia

En la fig.15 podemos observar que en nuestro estudio la mayor incidencia de melanoma ha sido en las localidades de Elda, Villena y Novelda con 32, 18.4 y 15 % de los casos respectivamente. La menor incidencia se observaba en las Salinas, Beneixama, Algueña y Cañada con 1-2% de los casos, tal como podemos ver en la tab.15.

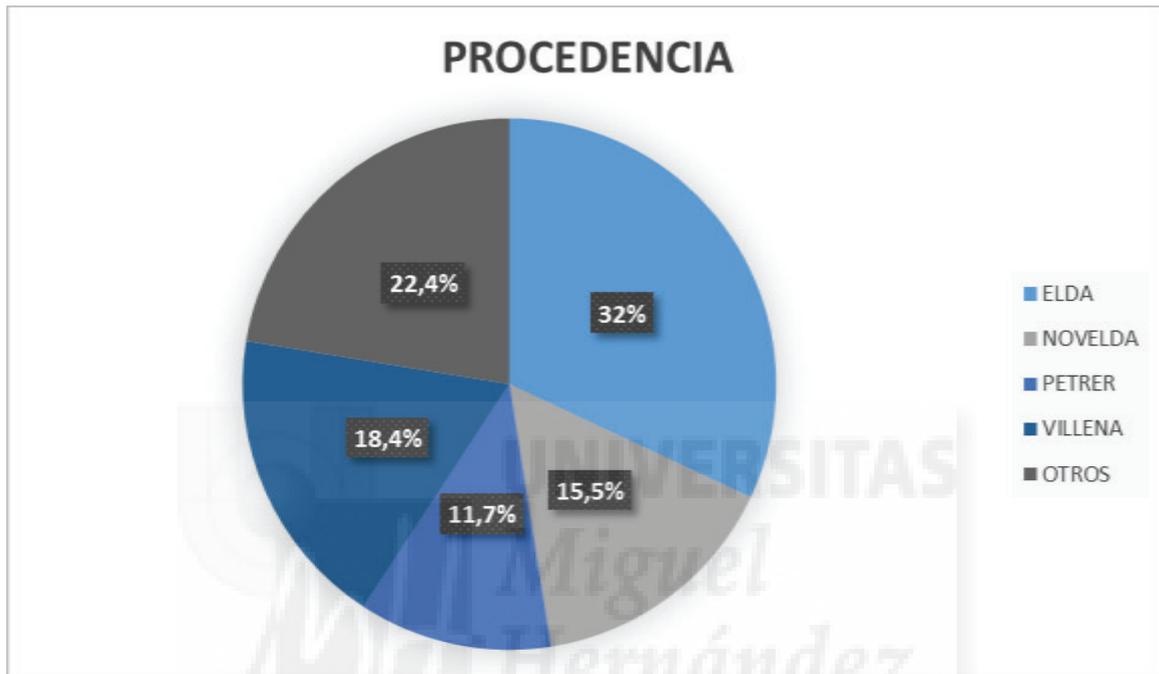


Fig. 15 Distribución del melanoma en el área de salud Elda

2.4 Tipo histológico

El tipo histológico más frecuente del melanoma cutáneo ha mostrado ser el de extensión superficial con un 46.1% de los casos, seguido por el tipo nodular con 29% y LMM de 10%. El MLA es el tipo menos frecuente con solo el 4.4% de los casos. El tipo histológico no ha sido aplicable en el 7.8% de los casos. En la fig.16 se puede observar estas diferencias.

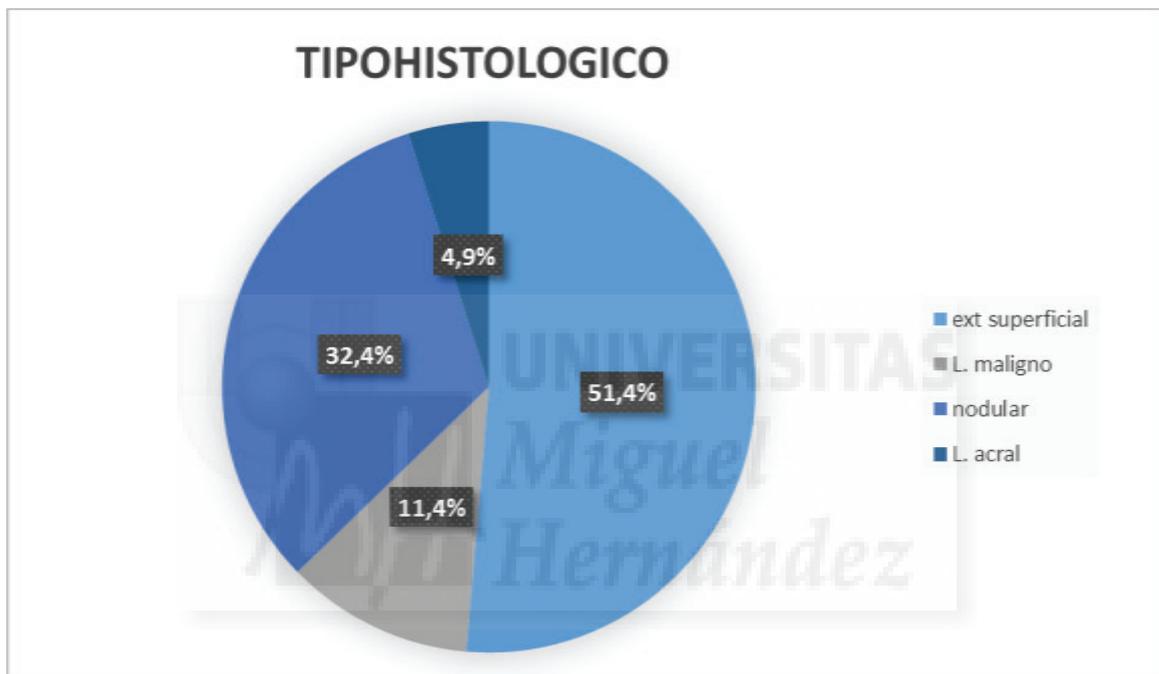


Fig. 16. Distribución del tipo histológico en MMC

2.5 Nivel de Clark

Nuestros resultados representados en la tab.14 han mostrado que el 68.4% de los melanomas en estadio patológico T1 tenían un nivel de Clark < III manteniéndolos en estadio T1a. Un 6.3 % tenían nivel IV de Clark, lo cual ha cambiado el estadiaje de T1a a T1b con un manejo clínico y pronóstico diferente. Ninguno de los melanomas en estadio T1 tenían un nivel 5 de Clark.

2.6 Índice de Breslow

En la fig.17 se muestra que los MMC con un índice de Breslow ≤ 1 mm son los más frecuentes con el 46.2% de los casos, seguidos por melanomas con índices de Breslow > 4 mm con 20.9% del total, mientras los melanomas con índices de Breslow entre 1,01-2 mm representaban solo el 18,7%, y, por último, los melanomas con índice de Breslow entre 2,01-4 mm eran el 14.3%. Se destaca que la mayoría de los melanomas (65%) eran en estadio T1 y T2 (índice de Breslow ≤ 2 mm T2).

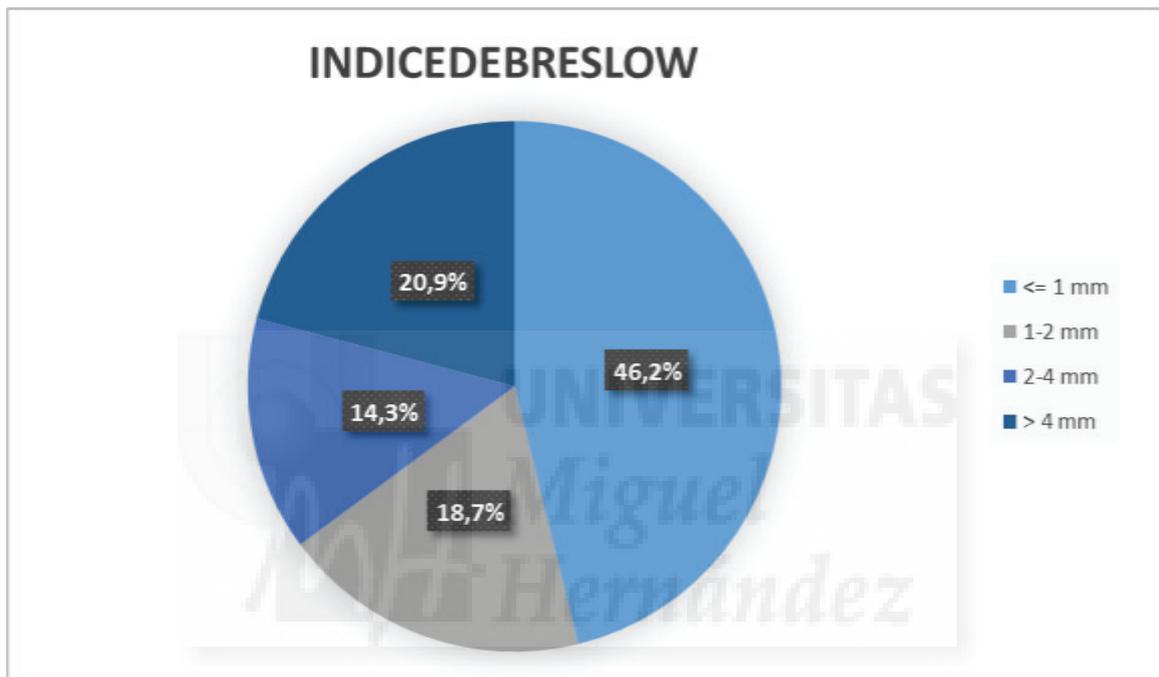


Fig. 17. Distribución del índice de Breslow en MMC

2.7 Ulceración

En la fig.18 se puede observar que el 23.9 % de los melanomas cutáneos presentaron ulceración completa de la epidermis en el momento del diagnóstico, estando la epidermis intacta en el 76.1% de los casos.

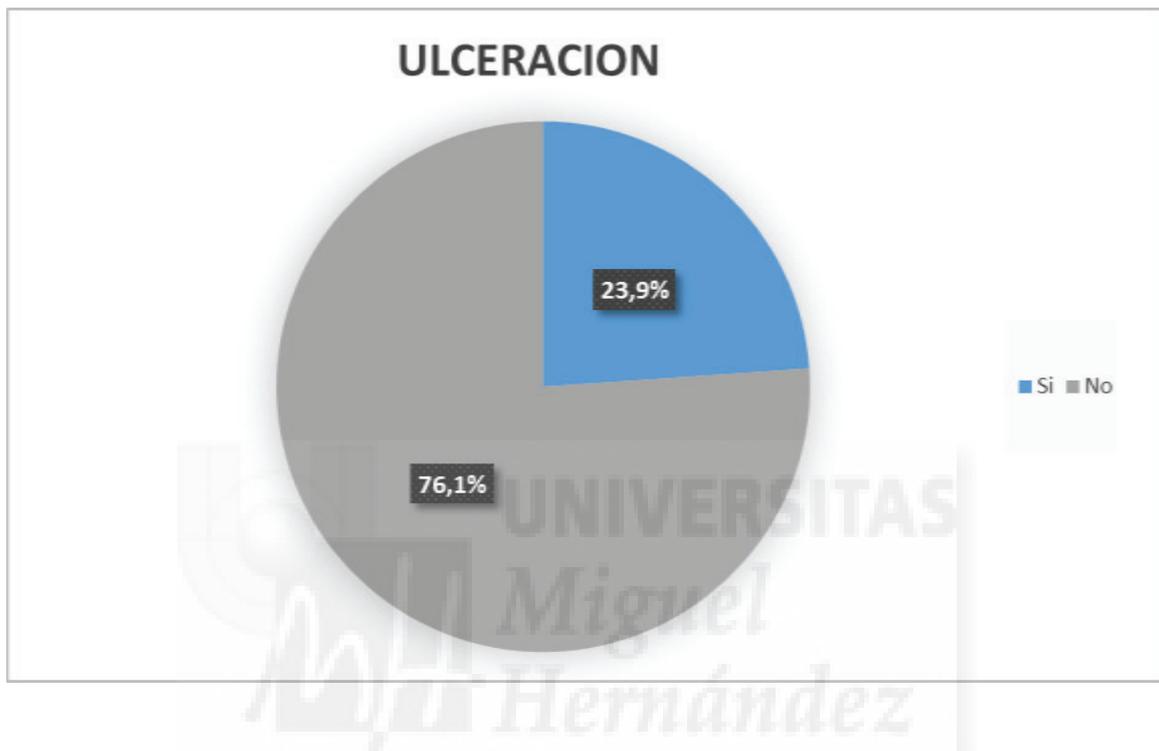


Fig. 18. Distribución de la ulceración en MMC

2.8 Mitosis

El 29.2 % de los MMC tenían un índice mitótico ≤ 1 , mientras el resto tenían > 1 . El 25.4 % tenían un índice > 3 , tal como se resalta en al fig. 19.

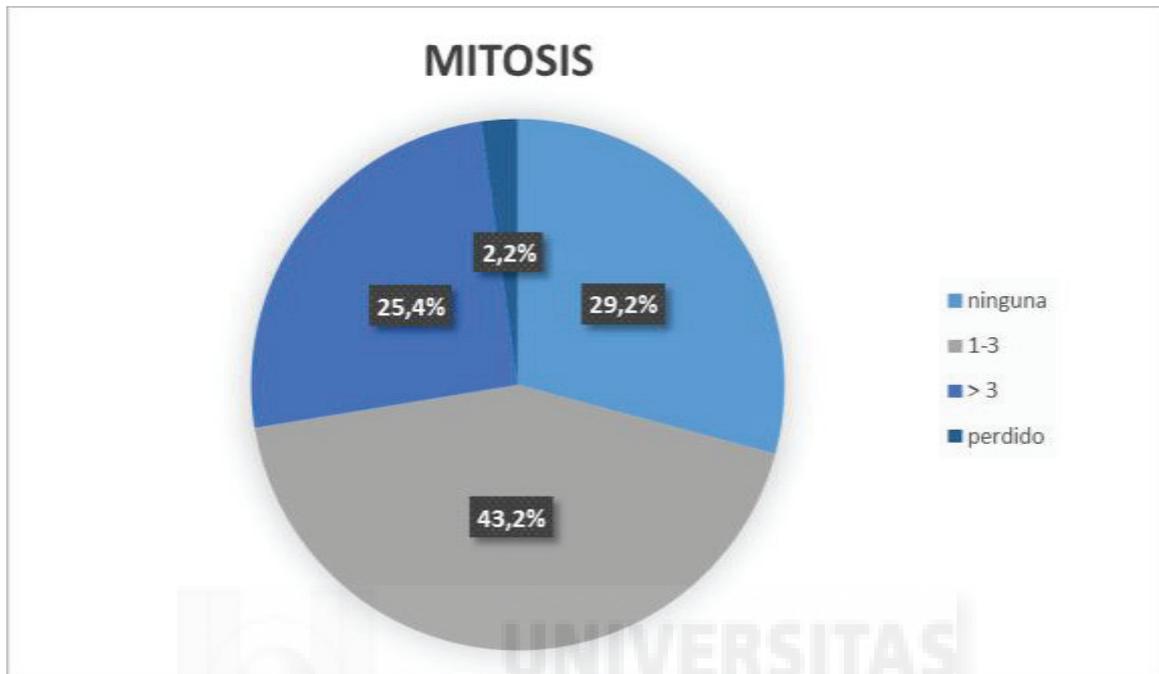


Fig. 19. Distribución del índice mitótico en MMC

2.9 Localización

La fig.20 destaca que la localización más frecuente de los melanomas cutáneos en nuestro estudio estaba en tronco y hombro con 50.3 %, seguidos por tronco 43.8%, extremidades con 36.2% de los casos y 13.5 en cabeza y cuello. Los melanomas de ojo y mucosa han sido las localizaciones menos frecuentes con un 2% cada uno del total de todos melanomas.



Fig. 20. Distribución del melanoma según localización

2.10 Invasión linfovascular, perinueral y la satelitosis microscópica

la invasión linfovascular, perinueral y la satelitosis microscopica se evidenciaron en el 6, 5 y 7% de los melanomas diagnosticadas, tal como se puede observar en la tab.14.

2.11 Ganglio Centinela

La BSGC se ha realizado en el 25% de los pacientes, en el 50% de los casos no estaba indicado por ser en estadio T1a y en el 25% no se realizó por estar en estadio III o IV, o se desestimó por el estado general o la edad avanzada del paciente, tal como se puede ver en la tab.14.

2.12 Estadio clínico

la fig. 21 muestra que la mayoría de pacientes en nuestro estudio se encontraban con enfermedad localizada, estadio I-II (90.7%), mientras que un 4.4 % de los pacientes se presentaron con metástasis regionales y el 4.9% con metástasis a distancia

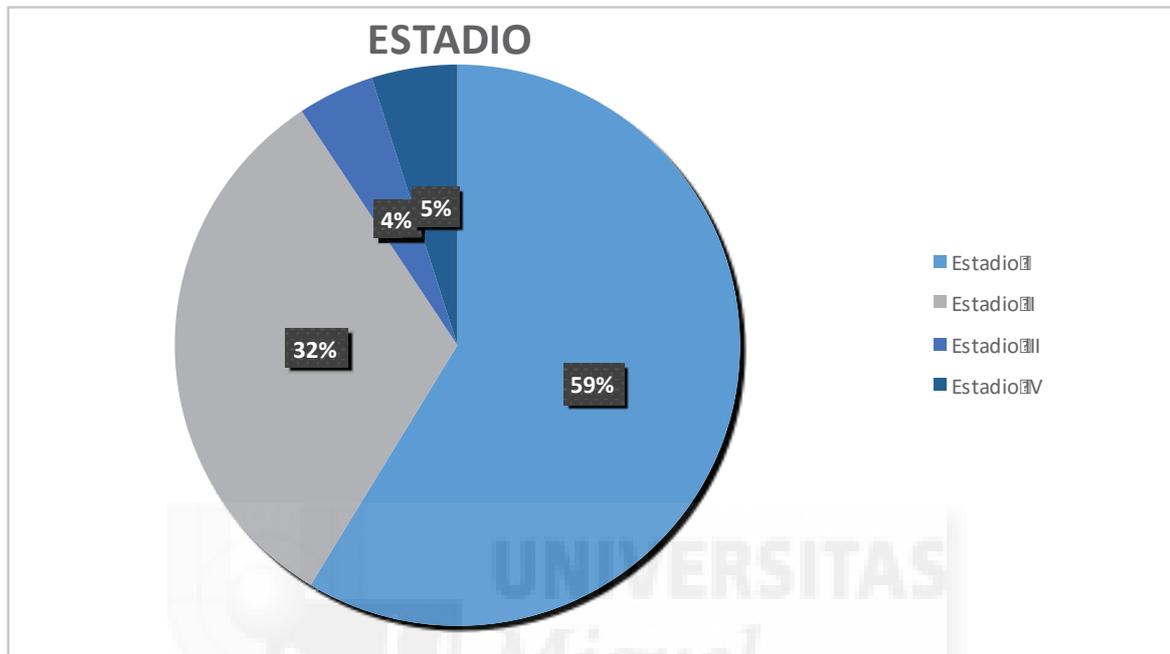


Fig. 21. Distribución del melanoma según estadio clínico

2.13 Estado del paciente

En la tab.14 se resalta que al final del periodo de seguimiento, el 75.7% de lo paciente con melanoma seguían vivos, mientras que 24.3% habían fallecido.

2.14 Causa de Muerte

En la fig. 22 se destaca que el melanoma ha sido la causa de la muerte de 54% de los pacientes fallecidos durante el periodo de observación, mientras que el 46% restantes han fallecido por otras causas ajenas al melanoma

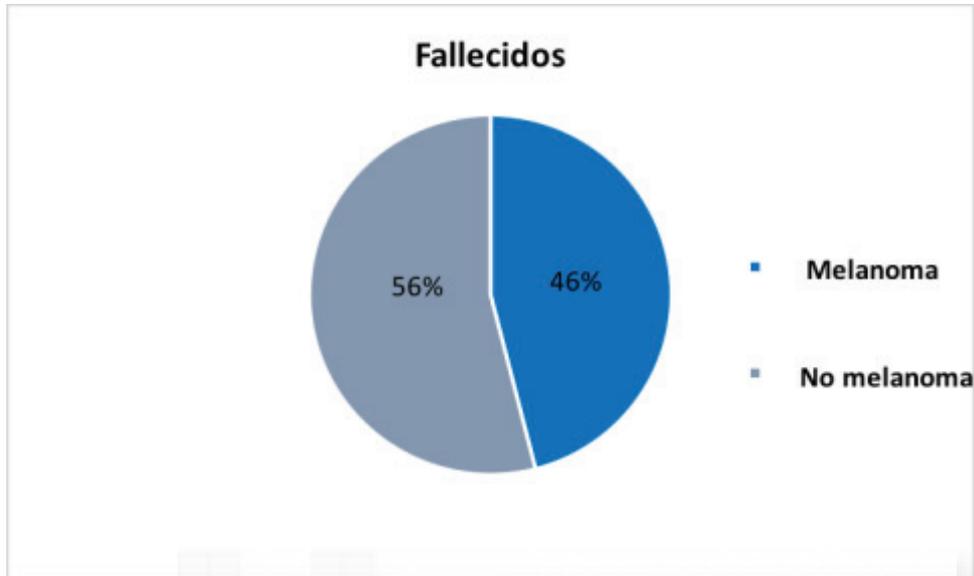


Fig. 22. Distribución de los fallecidos por causa del fallecimiento.

2.15 Adyuvancia

Según se ve en la tab.14, el 19.6 % de los pacientes incluidos en nuestro estudio han recibido tratamiento adyuvante tras el diagnóstico, mientras que en el 80.4 % no estaba indicada o se desestimaba por el estado general o la edad avanzada del paciente.

2.16 Resección

Tal como podemos ver en la tab.14 la resección completa del melanoma ha sido posible en 94.8%, siendo incompleta o no indicada en el 5.2%.

3. MORTALIDAD TOTAL (GLOBAL)

En la tab.17 se observa una variabilidad de las tasas de mortalidad global durante los años del estudio, que oscilan entre 1.3 y 4.5 por 100.000 habitantes, siendo estos resultados no significativos.

Tab.17. Tasa de mortalidad global ajustada por edad en el departamento de Salud de Elda durante todo el periodo de estudio. TAE: tasa mortalidad ajustada por edad (método directo, población estándar europea 2013)

SEXO	AÑO DEFUNCION	n	TAE	IC 95%
Hombres	2005	0	0,0	(0,0-0,0)
	2006	1	1,3	(0,0-3,9)
	2007	1	2,3	(0,0-6,7)
	2008	2	2,6	(0,0-6,3)
	2009	1	0,9	(0,0-2,8)
	2010	2	2,1	(0,0-5,0)
	2011	3	5,0	(0,0-10,6)
	2012	3	4,2	(0,0-8,9)
	2013	3	3,8	(0,0-8,1)
	2014	1	1,5	(0,0-4,3)
	2015	3	4,5	(0,0-9,5)
	2016	3	3,7	(0,0-7,8)
Mujeres	2005	0	0,0	(0,0-0,0)
	2006	1	0,9	(0,0-2,5)
	2007	0	0,0	(0,0-0,0)
	2008	2	2,2	(0,0-5,4)
	2009	3	3,2	(0,0-6,9)
	2010	0	0,0	(0,0-0,0)
	2011	4	4,1	(0,0-8,2)
	2012	4	3,9	(0,0-7,7)
	2013	1	1,1	(0,0-3,2)
	2014	6	6,6	(1,2-12,0)
	2015	4	3,7	(0,0-7,4)
	2016	1	1,2	(0,0-3,5)

Nuestros resultados y tal como se ve en la tab.18, muestran una tasa de mortalidad del periodo completo 2005-2016 de 2.6 y 2.3 por 100.000 habitantes para hombres y mujeres respectivamente, siendo la diferencia no significativa.

Tab.18: Tasa de mortalidad global ajustada por edad en el departamento de Salud de Elda durante todo el periodo de estudio 2005-2016 separada por sexo. TAE: tasa mortalidad ajustada por edad (método directo, población estándar europea 2013)

Sexo	n	TAE	IC 95%
Hombres	23	2,6	(1,5-3,7)
Mujeres	26	2,3	(1,4-3,2)

Nuestros resultados muestran una tasa de mortalidad total para varones del 1,6, 3.1 y 3.3 por 100.000 habitantes entre los periodos 2005-2008, 2009-2012, 2013-2016 respectivamente, y 9.9, 9.3 y 9.1 por 100.000 habitantes para mujeres para el mismo periodo respectivamente. En la tab.19 se destacan estos resultados, además de cierta tendencia de aumento de las tasas en hombres y mujeres sin ser significativa.

Tab.19: Tasa mortalidad global ajustada por edad en el departamento de Salud de Elda, separada por sexo, durante los periodos. TAE: tasa mortalidad ajustada por edad (método directo, población estándar europea 2013)

Sexo	Periodo defunción	n	TAE	IC 95%
Hombres	2005-2008	4	1,6	(0,0-3,2)
	2009-2012	9	3,1	(1,0-5,1)
	2013-2016	10	3,3	(1,3-5,4)
Mujeres	2005-2008	3	0,8	(0,0-1,7)
	2009-2012	11	2,8	(1,1-4,5)
	2013-2016	12	3,2	(1,3-5,0)

En la tab.20 se muestra la relación entre la mortalidad global y los variables comunes entre todos los pacientes con melanoma. Se destacan las diferencias significativas en cuanto a la edad. Sin embargo, el sexo y la procedencia no han mostrado diferencias significativas. A continuación, vamos a destacar los resultados más importantes representándolos en figuras.

Tab.20. Relación de mortalidad global y los años de estudio, procedencia, edad y sexo

		No éxitos		Éxitos		p-valor
		n	%	n	%	
AÑO DE BIOP.	2005	8	40,0%	12	60,0%	-
	2006	13	65,0%	7	35,0%	
	2007	8	80,0%	2	20,0%	
	2008	9	90,0%	1	10,0%	
	2009	9	75,0%	3	25,0%	
	2010	18	69,2%	8	30,8%	
	2011	10	62,5%	6	37,5%	
	2012	15	78,9%	4	21,1%	
	2013	13	76,5%	4	23,5%	
	2014	17	89,5%	2	10,5%	
	2015	20	95,2%	1	4,8%	
	2016	16	100,0%	0	0,0%	
PROCEDENCIA	ELDA	50	75,8%	16	24,2%	0,857
	NOVELDA	24	75,0%	8	25,0%	
	VILLENA	27	71,1%	11	28,9%	
	OTROS	55	78,6%	15	21,4%	
EDAD	< 45 años	26	92,9%	2	7,1%	< 0,001*
	45-64 años	69	86,3%	11	13,7%	
	65-74 años	34	75,6%	11	24,4%	
	> 74 años	27	50,9%	26	49,1%	
SEXO	Hombre	78	77,2%	23	22,8%	0,622
	Mujer	78	74,3%	27	25,7%	

- p < 0,05

Según nuestros resultados y tal como se observa en la fig.23, se destaca una mayor mortalidad a mayor edad. Siendo el resultado significativo.

EDAD

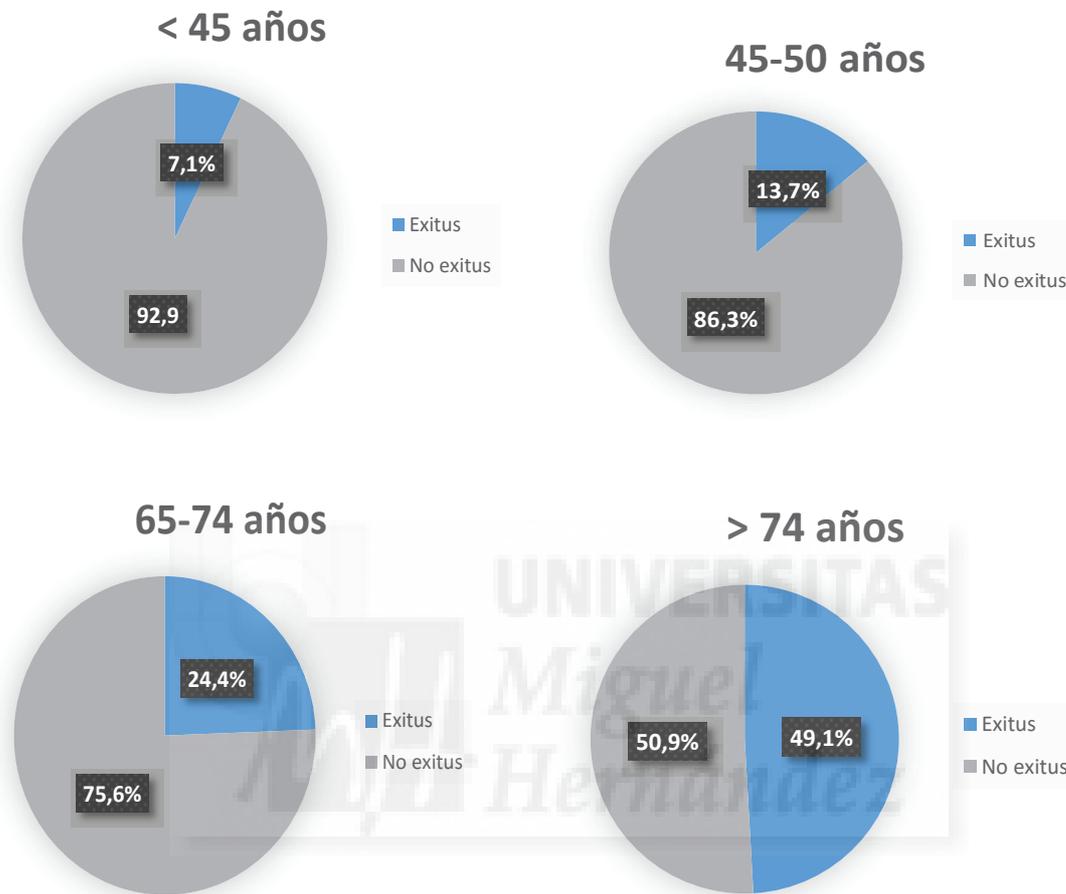


Fig. 23: Distribución de la mortalidad global por grupos de edad

Nuestros resultados no muestran diferencia significativa de mortalidad global por sexo. La fig.24 resalta este dato.

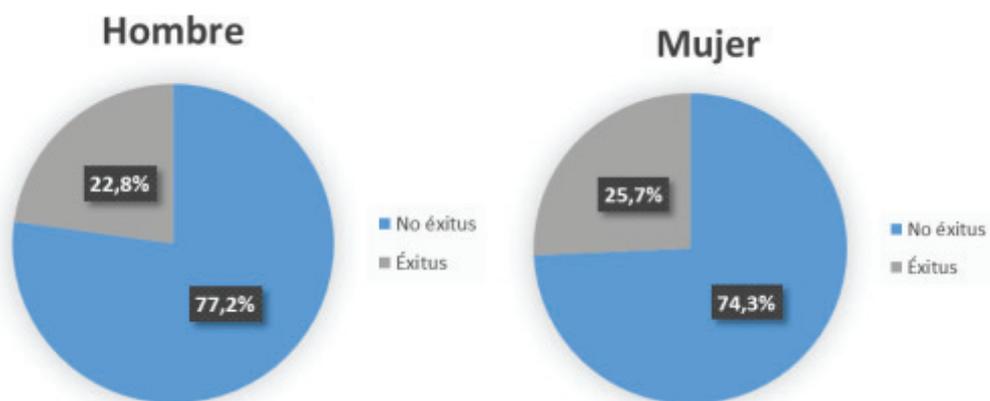


Fig.24: Distribución de la mortalidad global por sex



En el análisis realizado de los variables estudiados en cuanto a la mortalidad global, en la tab.21 se observan los siguientes resultados:

Los melanomas de localización primaria extracutánea tienen el peor pronóstico con un 40% de mortalidad.

Las mejores tasas de supervivencia global durante el periodo de estudio han sido para los tipos MES y LMM con una supervivencia del 87 y 77% respectivamente. Las peores tasas eran para los melanomas extra cutáneo, y los tipos MN y MLA en conjunto con 60 y 63.8% respectivamente.

Las mejores tasas de supervivencia global durante el periodo de estudio han sido para los melanomas localizados en extremidades, seguidos por tronco y los extracutáneos y por últimos los de cabeza y cuello con una tasa del 83, 79, 60 y 56 % respectivamente.

En cuanto a la BSGC, las mejores tasas de supervivencia eran en pacientes en los cuales no se ha realizado este procedimiento por tener melanomas en estadio T1A, seguidos por los pacientes en los cuales se ha realizado este procedimiento y por último en los cuales no se ha realizado este procedimiento por estar en estadios avanzados con tasas del 91.5, 89.4 y 42.6% respectivamente.

En cuanto a al estadio clínico, la mejor supervivencia ha sido para los pacientes en estadio I con 90.9%, seguida por el estadio II con 60.6%, y por últimos los pacientes en estadio III y IV en conjunto han tenido la peor tasa con el 31.6%.

Nuestros resultados muestran que, en cuanto a la ulceración, melanomas no ulcerados se asociaban a una supervivencia del 85.5% en comparación con 54.5 % para los melanomas ulcerados.

Un índice mitótico < 1 ha mostrado una supervivencia global del 85.5%, sin ser el resultado significativo. Sin embargo, la supervivencia en pacientes con un índice 1-3 y > 3 ha sido del 84 y 61.7 % respectivamente.

Tab.21. Relación de mortalidad global y los variables estudiados en MMC

		No éxitus		Éxitus		p-valor
		n	%	n	%	
TIPO HISTOLOGICO	Extra cutáneo	12	60,0%	8	40,0%	0,002*
	Ext superficial	83	87,4%	12	12,6%	
	L. maligno	17	77,3%	5	22,7%	
	Nodular o L. Acral	44	63,8%	25	36,2%	
LOCALIZACION	Cabezo y cuello	14	56,0%	11	44,0%	0,011*
	Hombro y tronco	74	79,6%	19	20,4%	
	Extremidades	56	83,6%	11	16,4%	
	Extra cutáneo	12	60,0%	8	40,0%	
NIVEL DE CLARKT1	no aplicable	19	65,5%	10	34,5%	-
	I	1	100,0%	0	0,0%	
	II	46	90,2%	5	9,8%	
	III	23	92,0%	2	8,0%	
	IV	6	85,7%	1	14,3%	
	V	0	0,0%	0	0,0%	
GANGLIO CENTINELA	Si	42	89,4%	5	10,6%	0,040*
	No	106	75,2%	35	24,8%	
ESTADIO	IA	71	88,8%	9	11,3%	-
	IB+IIA	54	88,5%	7	11,5%	
	IIB+IIC	25	53,2%	22	46,8%	
	Ganglio positivo	5	50,0%	5	50,0%	
	Metastasis	1	12,5%	7	87,5%	
ESTADIO2	Estadio I	110	90,9%	11	9,1%	<0,001*
	Estadio II	40	60,6%	26	39,4%	
	Estadio III y IV	6	31,6%	13	68,4%	
ADYUVANCIA	Si	25	64,1%	14	35,9%	0,055
	No	126	78,8%	34	21,3%	
INDICE DE BRESLOW	<= 1 mm	77	90,6%	8	9,4%	<0,001*
	1-2 mm	31	91,2%	3	8,8%	
	>2-4 mm	17	65,4%	9	34,6%	
	> 4 mm	17	44,7%	21	55,3%	
ULCERACION	Si	24	54,5%	20	45,5%	<0,001*
	No	118	85,5%	20	14,5%	
Nº DE MITOSIS	0-4	119	85,0%	21	15,0%	<0,001*
	> 4	25	59,5%	17	40,5%	

* p < 0,05

		No éxitus		Éxitus		p-valor
		n	%	n	%	
ganglio	No por estadio I	86	91,5%	8	8,5%	<0,001*
	Si	42	89,4%	5	10,6%	
	No estadio II,III,IV	20	42,6%	27	57,4%	
NMITOSIS	Ninguna	47	85,5%	8	14,5%	0,143
	Una o más	97	75,8%	31	24,2%	
NMITOSIS	1-3	68	84,0%	13	16,0%	0,005*
	> 3	29	61,7%	18	38,3%	

A continuación, presentamos en figuras los resultados más destacados de nuestro análisis:

En la fig.25 se resalta que las mejores tasas de supervivencia global durante el periodo de estudio han sido para los melanomas localizados en extremidades, seguidos por hombro y tronco, os extra cutáneos y por últimos los de cabeza y cuello.

LOCALIZACION



Fig. 25: Relación entre la mortalidad global y localización anatómica del melanoma

En la fig.26 se resalta el empeoramiento de las tasas de supervivencia con el aumento del estadio clínico. Como se ve, la mejor supervivencia ha tenido lugar en los pacientes en estadio I con 90.9%, seguida por estadio II con 60.6%, y por últimos los pacientes en estadio III y IV en conjunto han tenido la peor tasa con el 31.6%

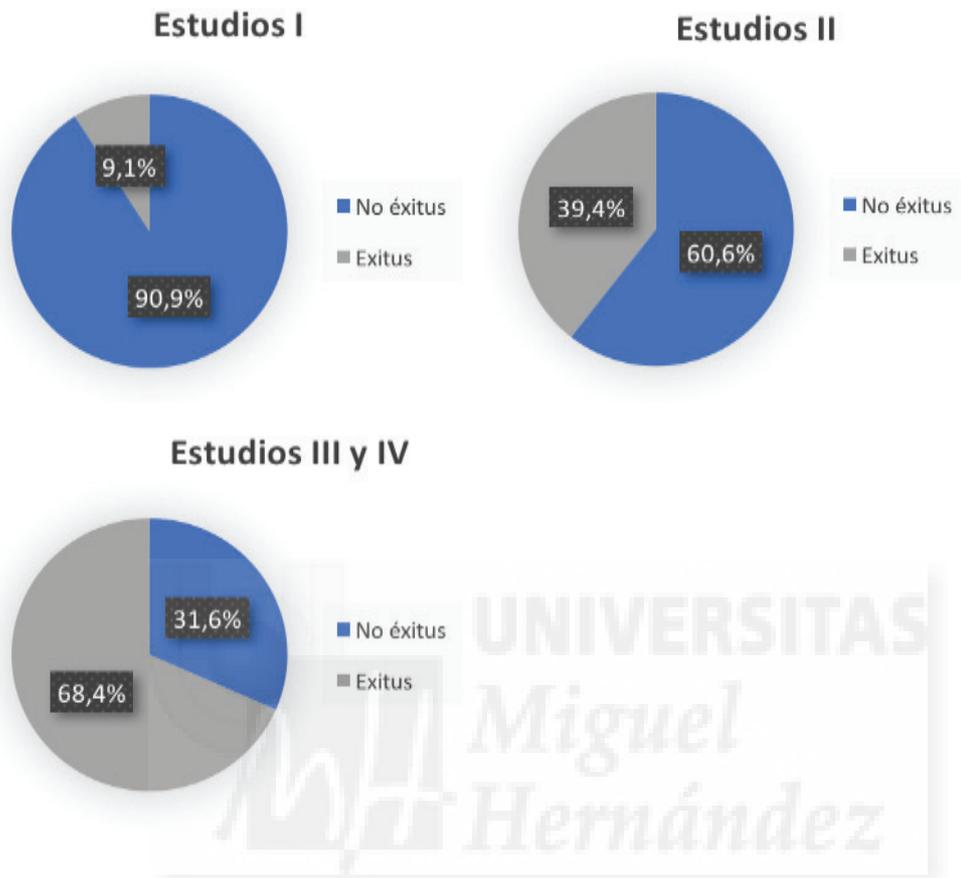


Fig. 26 Relación entre la mortalidad global y el estadio clínico

La fig.27 muestra que las mejores tasas de supervivencia global durante el periodo de estudio han sido para los tipos MES y LMM con una supervivencia del. Las peores tasas eran para los melanomas extra cutáneos, y los tipos MN y MLA en conjunto

TIPO HISTOLOGICO

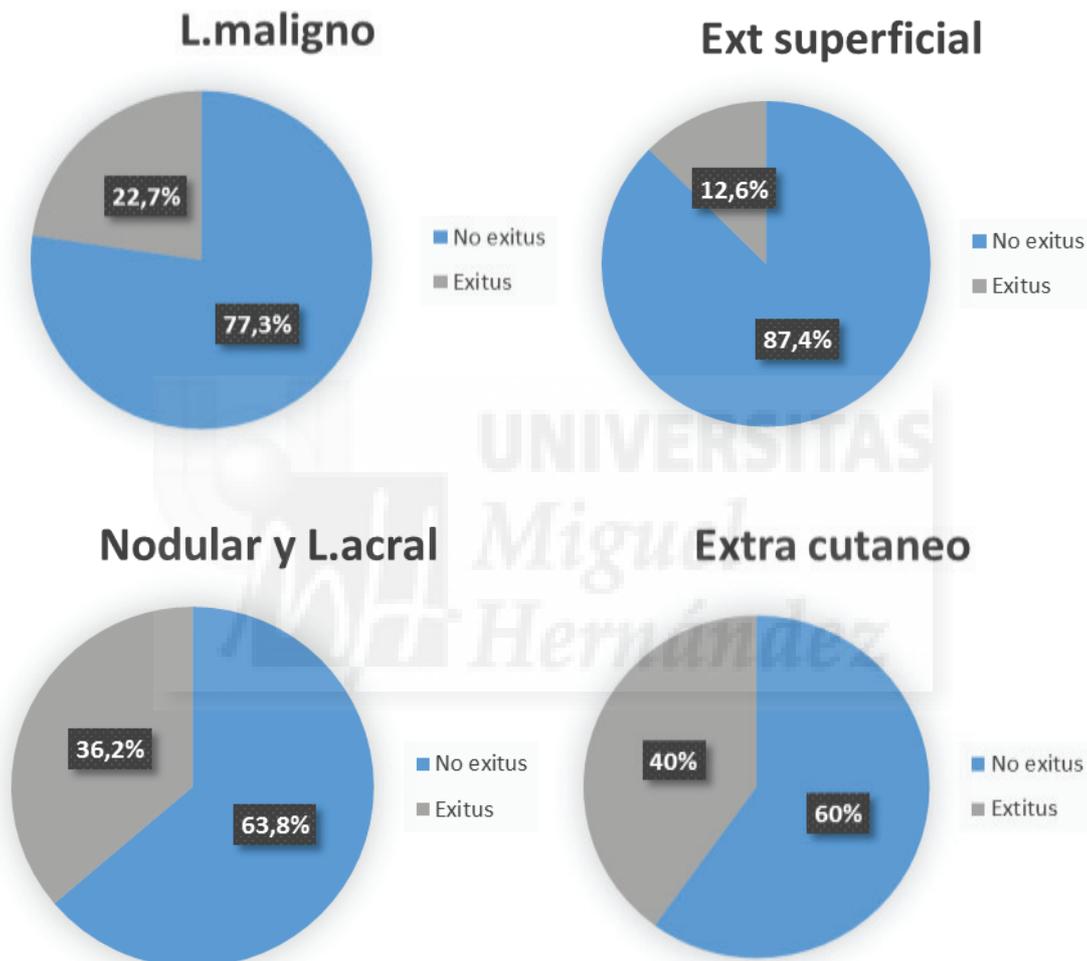


Fig. 27: Relación entre la mortalidad global y tipo del melanoma

Nuestros resultados muestran que, los melanomas no ulcerados se asociaban a una peor supervivencia global siendo el resultado significativo, tal como se observa en la fig. 28.

ULCERACION

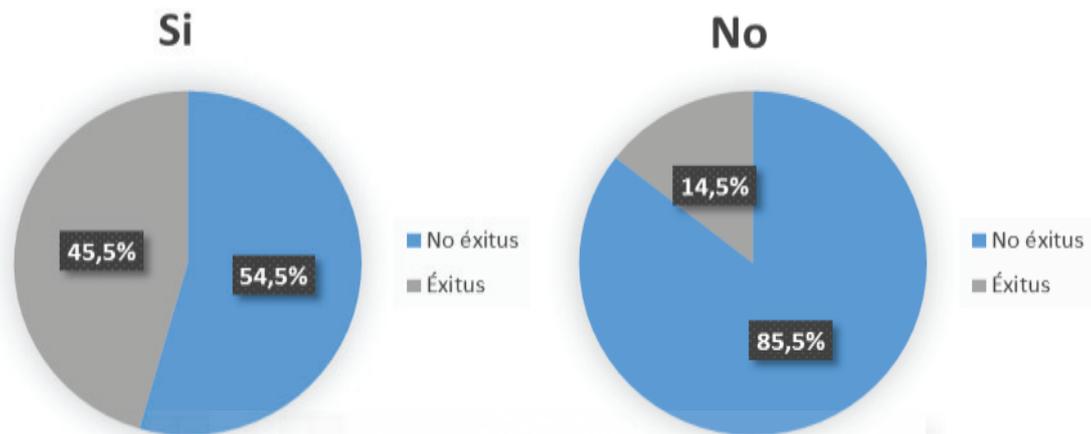


Fig. 28 Relación entre la mortalidad global y la ulceración en MMC



El índice de Breslow se asociaba, tal como se aprecia en la fig. 29, en nuestro estudio con una mayor incidencia de mortalidad y peor pronóstico sin ser el resultado significativo.

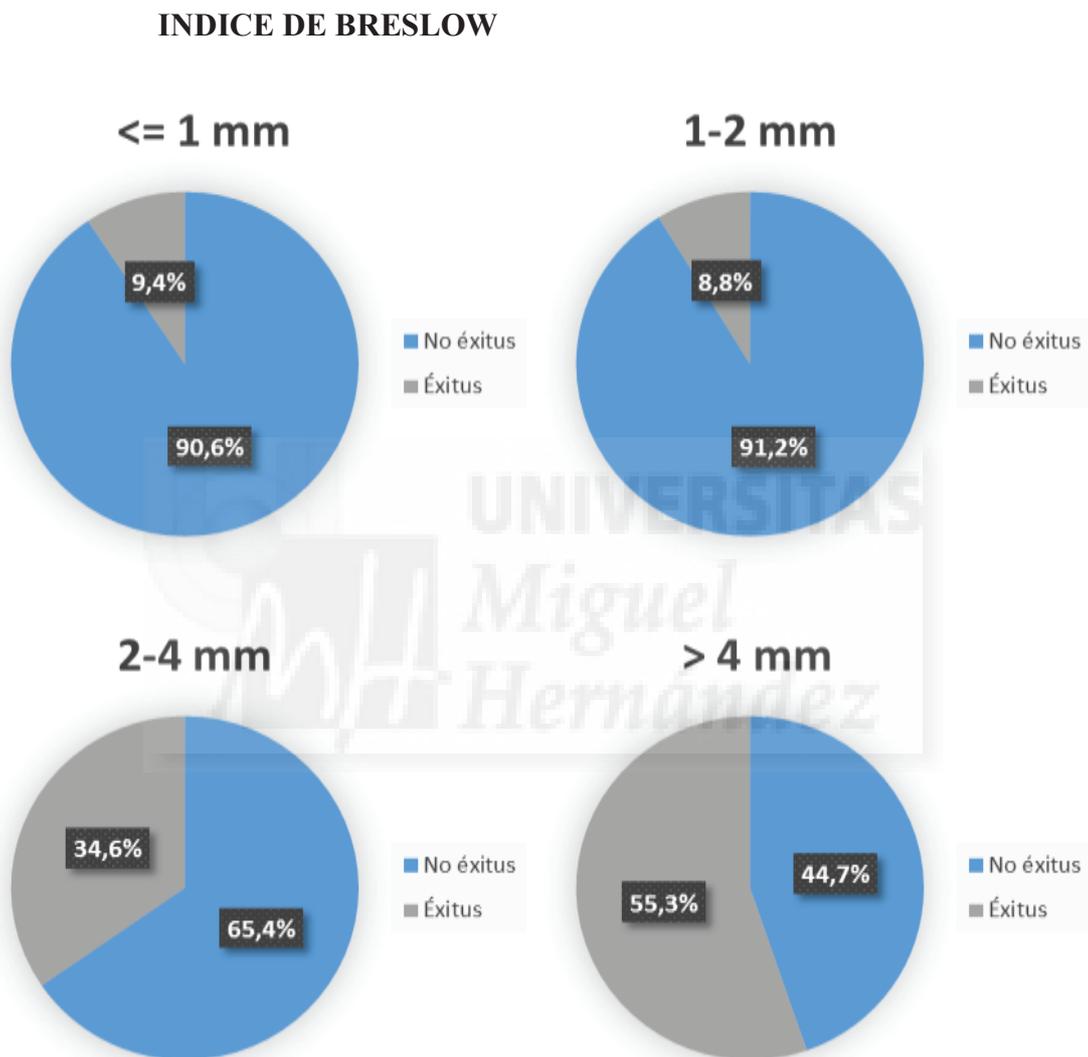


Fig. 29. Relación entre la mortalidad global y el índice de Breslow en MMC

El índice mitótico se asociaba en nuestro estudio con una mayor incidencia de mortalidad y peor pronóstico siendo el resultado significativo (fig. 30).

ÍNDICE DE MITOSIS

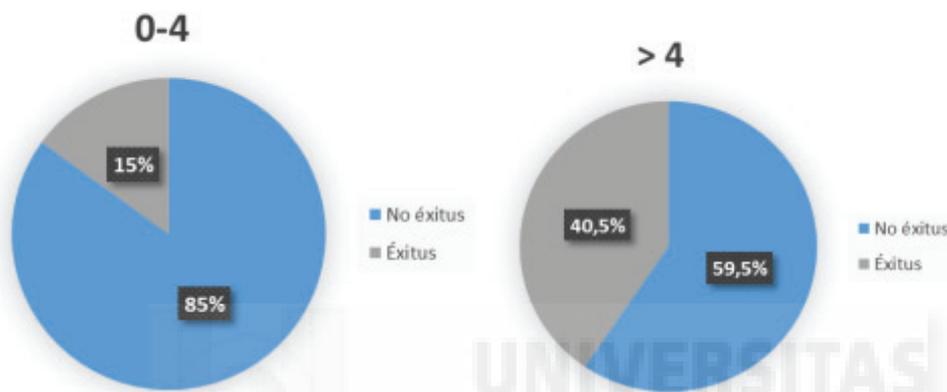


Fig. 30: Relación entre la mortalidad global e índice mitótico en MMC

En la fig. 31 podemos observar que los tipos histológicos MES y LMM presentan las mejores tasa supervivencia global mientras las peores se ven en los tipos MN, MLA y los melanomas extra cutáneos.

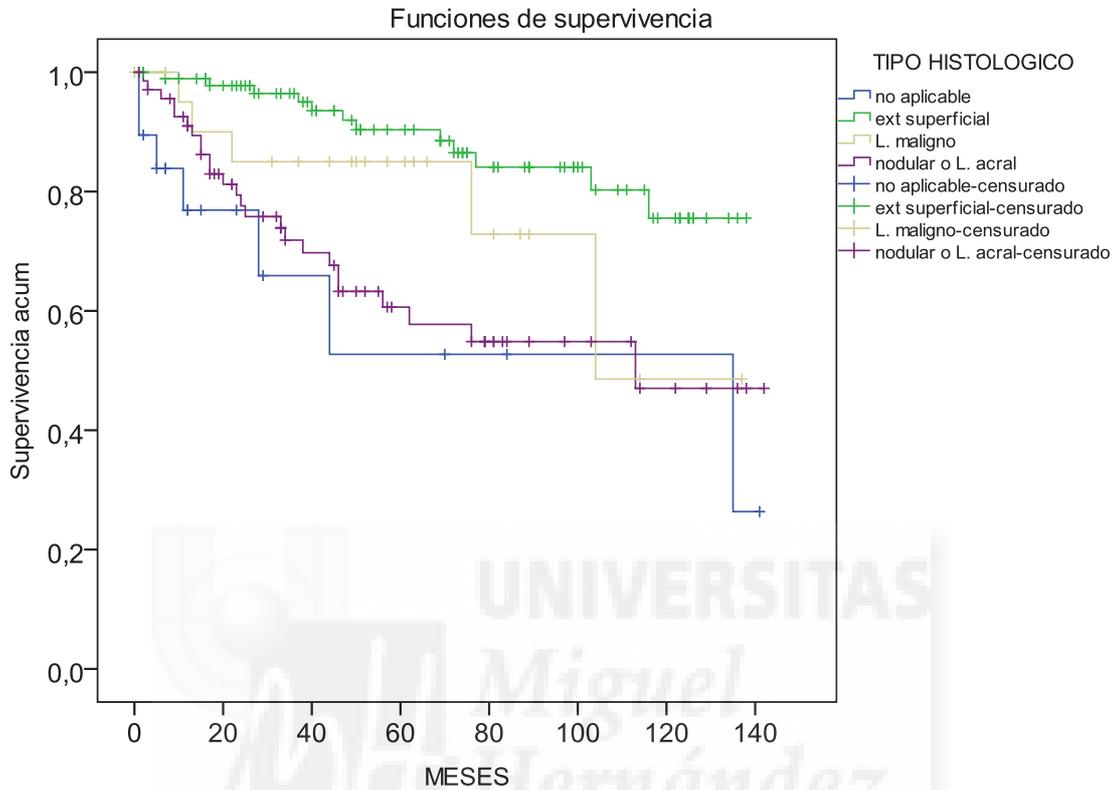


Fig. 31: Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad total según el tipo histológico

La tab.22 muestra una diferencia no significativa entre los tipos histológicos, siendo las mejores tasas para los tipos MES y LM, mientras los tipos MN y MLA en conjunto y los melanomas extra cutáneos presentan peores tasas, durante el cálculo de los intervalos de confianza con IC 95%.

Tab.22: Tiempos medios de supervivencia, error y IC 95% en cada categoría.

Tipo histológico	Media	Error	IC 95%
Extra cutáneos	82,8	17,8	(47,9-117,7)
Ext superficial	121,5	4,3	(113,1-130,0)
L. maligno	103,3	12,0	(79,8-126,7)
nodular o L. acral	89,7	7,9	(74,2-105,1)
Global	107,4	4,1	(99,4-115,5)

En la tab.23 se destaca una menor supervivencia aparece según nuestro análisis en MN y LA y melanomas extra cutáneos aplicando la prueba Long-Rank para la estimación de P- valores.

Tab.23: P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia.

	no aplicable	Ext superficial	L. maligno
Ext superficial	<0,001*	-	
L. maligno	0,158	0,128	-
nodular o L. acral	0,363	<0,001*	0,209

P < 0,05



En la fig.32 podemos observar mejor supervivencia en melanomas localizados en extremidades, hombro y tronco en comparación con los localizados en cabeza y cuello y la localización extracutánea (otros).

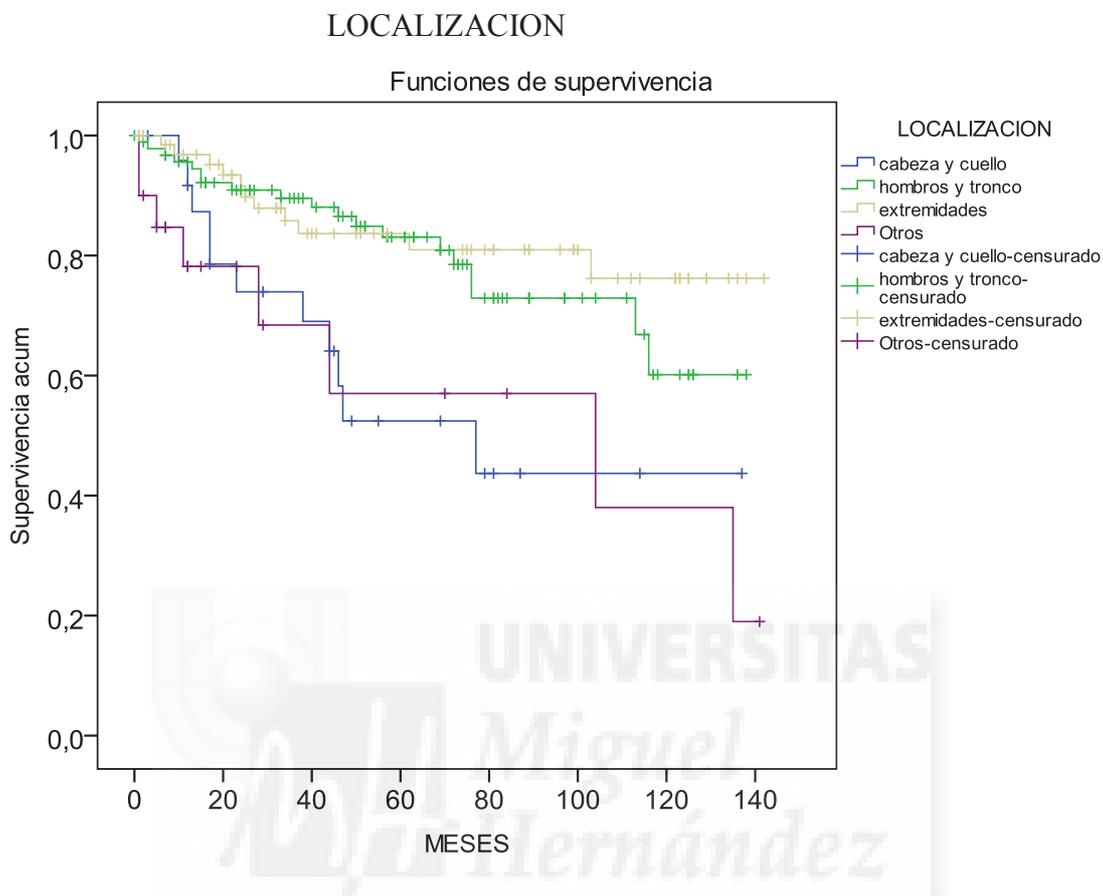


Fig. 32: Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad total según localización

La tab.24 muestra una diferencia no significativa entre las diferencias localizaciones del melanoma, durante el cálculo de los intervalos de confianza con IC 95%.

Tab.24. Tiempos medios de supervivencia, error y IC 95% en cada categoría según localización

Localización	Media	Error	IC 95%
cabeza y cuello	80,1	12,0	(56,5-103,7)
hombros y tronco	109,7	5,5	(98,9-120,5)
extremidades	118,5	6,3	(106,1-131,0)
Otros	81,1	15,9	(49,9-112,2)
Global	107,4	4,1	(99,4-115,5)

En la tab.25 se destaca una mejor supervivencia entre los pacientes fallecidos por MMC de localización en hombro, tronco y extremidades, que los melanomas extra cutáneos, detectándose diferencias significativas entre estos dos grupos tras aplicar la prueba Long-Rank para la estimación de P- valores

Tab.25. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia global según localización.

	cabeza y cuello	hombros y tronco	extremidades
hombros y tronco	0,008*	-	
extremidades	0,005*	0,469	-
Otros	0,690	0,016*	0,004*

* $p < 0,05$



En la fig.33 se muestra que los pacientes en los cuales no se ha realizado la BSGS por estar en estadio clínico I (estadio patológico PT1a) tienen la mejor tasa de supervivencia, seguidos por los pacientes en los cuales se realizó esta prueba con poca diferencia entre estos dos grupos. Se destaca la marcada diferencia en esta tasa entre los dos primeros grupos y el tercero, pacientes que no fueron sometidos a esta prueba por estar en estadios avanzados o se desestimó por edad o por estado general, con tasas de supervivencia muy bajas.

GANGLIO CENTINELA

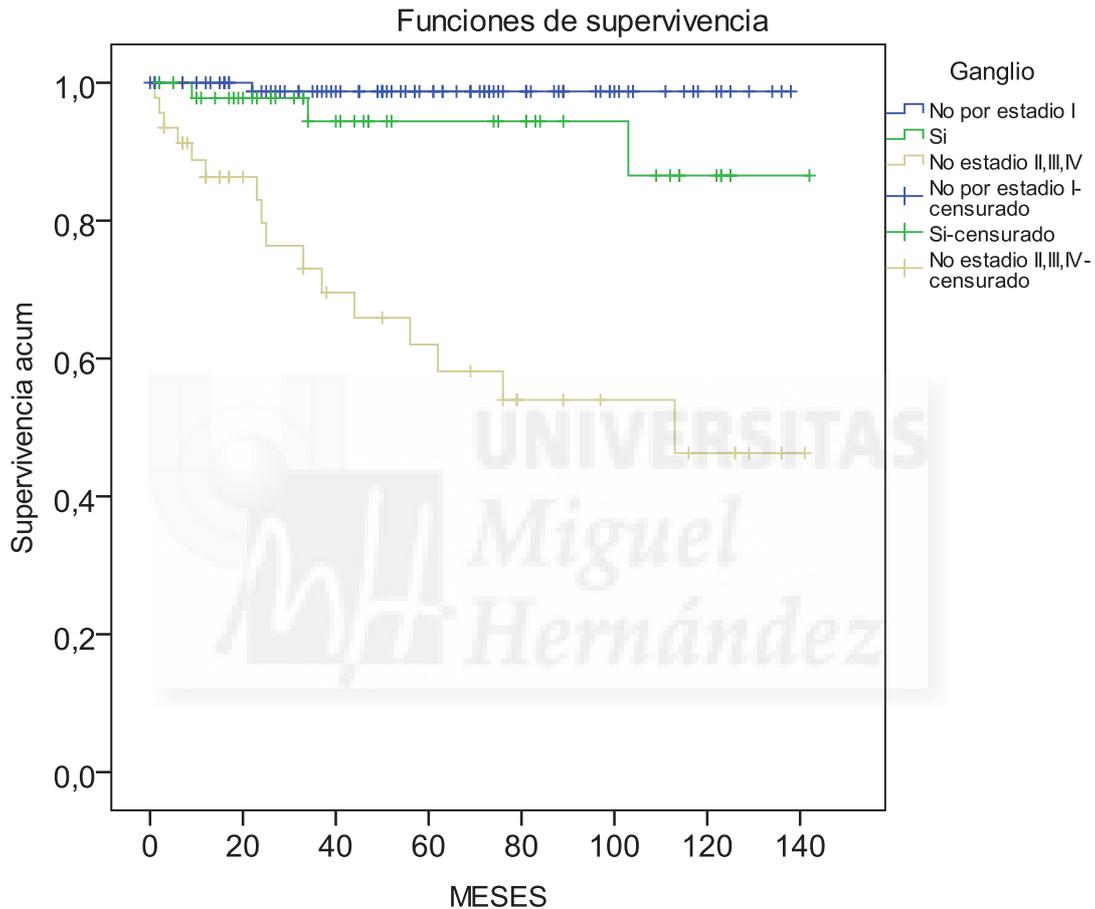


Fig. 33: Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad total según ganglio centinela

La tab.26 muestra una diferencia significativa entre los dos primeros grupos, BSGC no realizada por estadio I (PT1a) y realizada y el tercero grupo en el cual no se realizó la prueba por estar en estadios avanzados o se desestimó por edad o estado general, durante el cálculo de los intervalos de confianza con IC 95%.

Tab.26. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en cada categoría.

Ganglio	Media	Error	IC 95%
No por estadio I	125,2	4,3	(116,8-133,6)
Si	125,9	6,7	(112,7-139,0)
No estadio II,III,IV	68,0	8,8	(50,8-85,2)
Global	111,4	4,2	(103,2-119,6)

En la tab.27 destaca diferencias significativas entre las dos curvas de supervivencia de pacientes en los cuales la BSGC no se ha realizado por tener estadio avanzado o se desestimó por estadio clínico o por edad avanzada, en comparación con los dos otros grupos, no realizado por estadio I (PT1a) y realizado, aplicando la prueba Long-Rank para la estimación de P- valores.

Tab.27 P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia.

	No por estadio I	Si
No por estadio I	-	-
Si	0,720	-
No estadio II,III,IV	<0,001*	<0,001*

* p < 0,05



En la fig.34 podemos ver la marcada diferencia en la supervivencia entre los estadios clínicos I, II y III y IV en conjunto. Las mejores tasas de supervivencia para los pacientes en estadio I, seguidos por pacientes en estadio II y por últimos los estadios III y IV han mostrado las peores tasas de supervivencia.

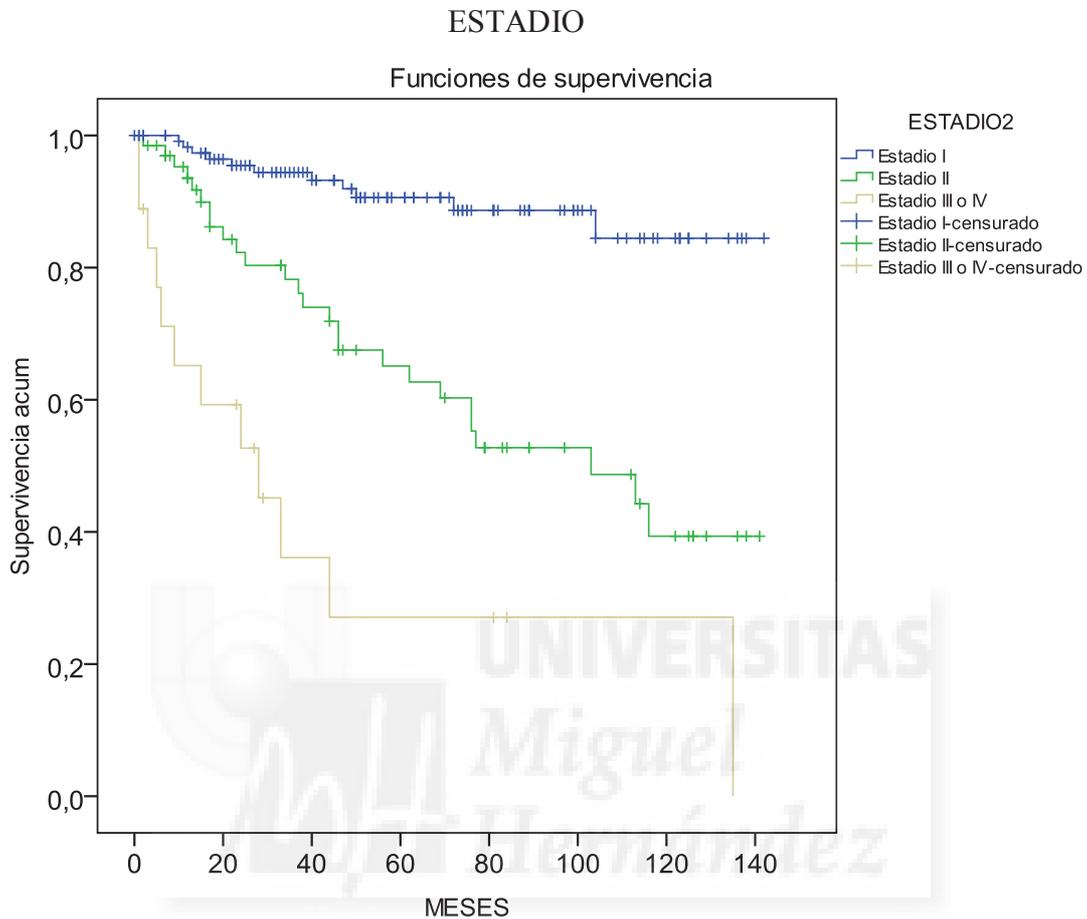


Fig. 34: Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad total según estadio clínico

La tab.28 muestra una diferencia significativa entre los estadios clínicos I y III y IV en conjunto, durante el cálculo de los intervalos de confianza con IC 95%.

Tab.28. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en cada categoría según estadio clínico

Estadio	Media	Error	IC 95%
Estadio I	128,4	3,9	(120,8-136,0)
Estadio II	88,8	7,4	(74,4-103,3)
Estadio III-IV	49,6	15,0	(20,1-79,0)
Global	107,4	4,1	(99,4-115,5)

En la tab.30 destaca diferencias significativas entre los estadios I, II y III y IV en conjunto, aplicando la prueba Long-Rank para la estimación de P- valores. Se destaca un drástico empeoramiento de supervivencia global en el estadio III-IV.

Tab.30. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según estadio clínico

	Estadio I	Estadio II
Estadio II	< 0,001*	-
Estadio III-IV	< 0,001*	0,002*

- $p < 0,05$



En la fig. 35 se observa una diferencia no destacable en la supervivencia global en la entre el grupo de los pacientes que han recibido tratamiento adyuvante y los que no lo han recibido, con una peor supervivencia en el primero grupo.

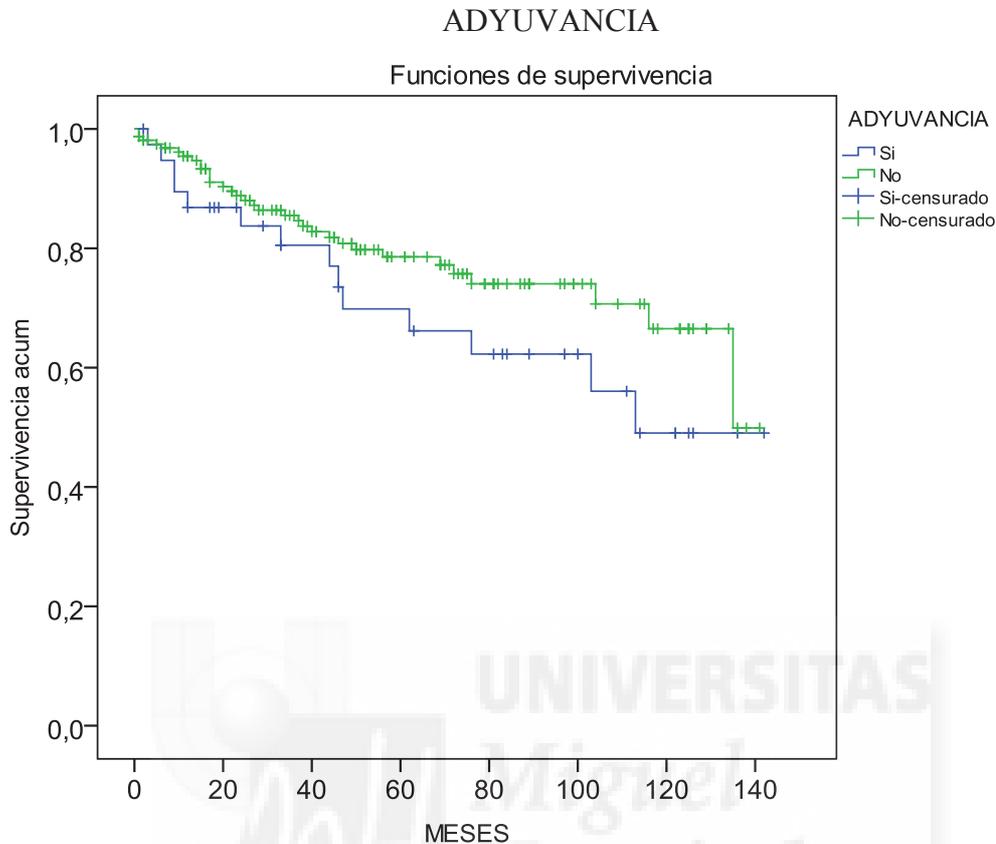


Fig. 35. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad total según adyuvancia

La tab.30 muestra una diferencia no significativa entre los dos grupos durante el cálculo de los intervalos de confianza con IC 95%.

Tab.30. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en cada categoría según adyuvancia

Adyuvancia	Media	Error	IC 95%
Si	96,9	9,4	(78,6-115,2)
No	109,9	4,6	(100,9-118,9)
Global	107,3	4,2	(99,0-115,5)

En la tab.31 destaca diferencias no significativas entre los dos grupos, aplicando la prueba Long-Rank para la estimación de P- valores. En nuestro estudio no se ha observado diferencias significativas en la supervivencia en pacientes que hayan recibido tratamiento adyuvante tras ser diagnosticados con melanoma

Tab.31. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según adyuvancia

	No
Si	0,169

- $p < 0,05$

En la fig.36 se ven diferencias importantes en la supervivencia global entre los dos primeros grupos de grosor del MMC, (<1mm y 1-2mm) y el tercer grupo (>2-4mm) y el cuarto grupo (>4MM).

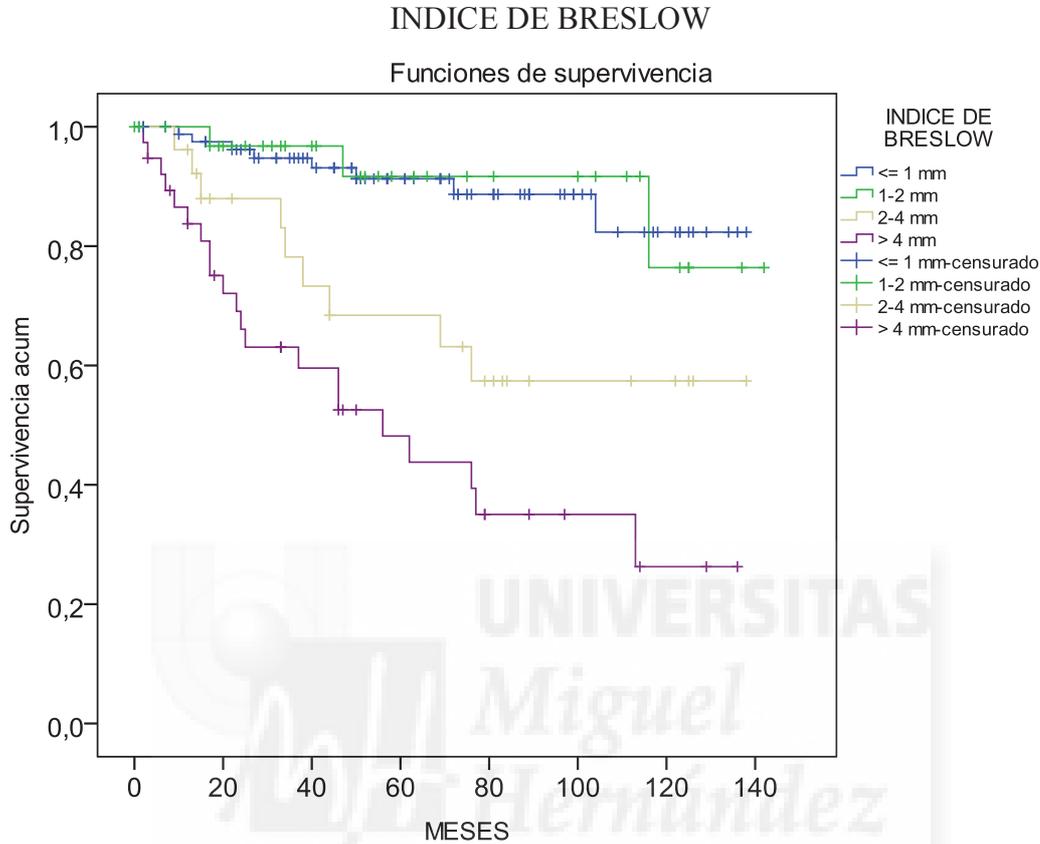


Figura 36. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad total según índice de Breslow

En la tab.32 se puede observar una diferencia no significativa en la supervivencia global entre los diferentes niveles de grosor en MM durante el cálculo de los intervalos de confianza con IC 95%, con una mejor supervivencia para MMC con grosor < 2 mm en comparación con los de > 2mm, sin ser el resultado significativo.

Tab.32. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en cada categoría según índice de Breslow

Índice de Breslow	Media	Error	IC 95%
<= 1 mm	124,6	4,4	(115,9-133,3)
1-2 mm	129,2	6,8	(115,7-142,6)
2-4 mm	96,0	11,0	(74,4-117,5)
> 4 mm	67,3	9,2	(49,2-85,3)
Global	110,3	4,2	(102,0-118,5)

En la tab.33 se resalta una diferencia significativa entre el índice de Breslow y la supervivencia global. Un aumento de índice de Breslow se asocia a una peor supervivencia según nuestros resultados, aplicando la prueba Long-Rank para la estimación de P- valores.

Tab.33. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según índice de Breslow

	≤ 1 mm	1-2 mm	2-4 mm
1-2 mm	0,902	-	
2-4 mm	0,003*	0,030*	-
> 4 mm	<0,001*	<0,001*	0,073

- P < 0,05



En la fig.37 se destaca la diferencia en la supervivencia global entre los melanomas ulcerados y no ulcerados con moderada diferencia entre los dos grupos.

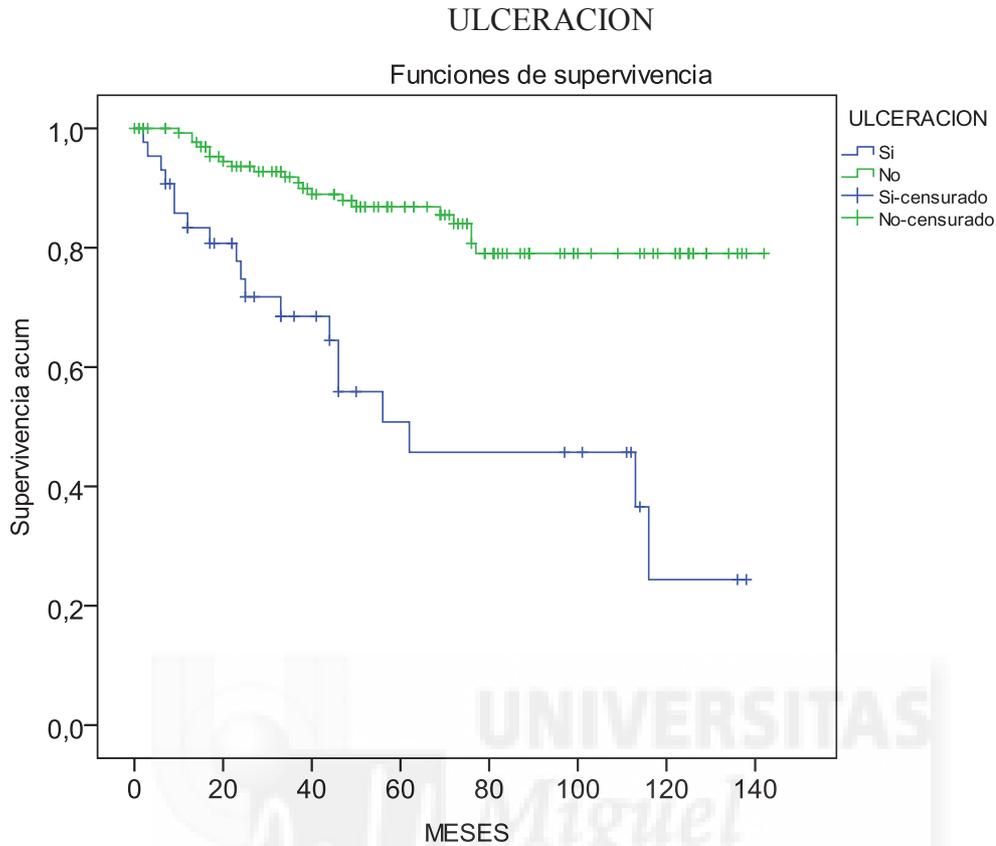


Fig. 37. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad total según ulceración

En la tab.34 se ve una diferencia significativa entre los melanomas ulceradas y no ulceradas durante el cálculo de los intervalos de confianza con IC 95%, con una mejor supervivencia global para MMC no ulcerados.

Tab.34. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en cada categoría según ulceración

Ulceración	Media	Error	IC 95%
Si	74,7	9,5	(56,0-93,4)
No	121,7	4,1	(113,7-129,8)
Global	111,4	4,2	(103,1-119,6)

En la tab.35 se resalta una diferencia significativa entre los MMC ulcerados y no ulcerados, aplicando la prueba Long-Rank para la estimación de P- valores. La presencia de ulceración en MMC se asocia a una peor supervivencia según nuestros resultados.

Tab.35. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según ulceración

	No
Si	<0,001*

- $p < 0,05$

En la fig.37 se muestra la diferencia en la supervivencia entre los MMC con índice mitótico < 1 y > 1 .

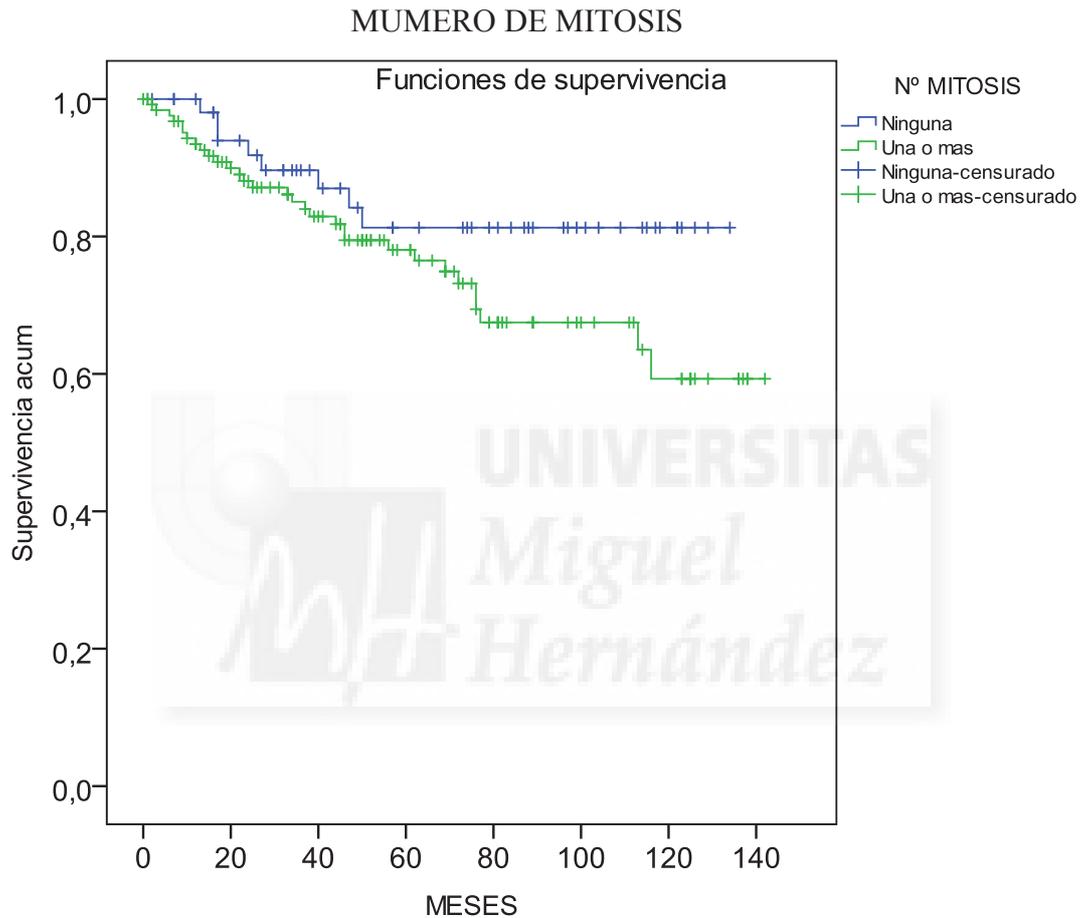


Fig. 38. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad total según índice mitótico ≤ 1 y > 1

En la tab.36 se destaca una diferencia no significativa entre los melanomas con índice mitótico < 1 y > 1 , durante el cálculo de los intervalos de confianza con IC 95%, con una mejor supervivencia para melanomas con índice mitótico < 1 , sin ser el resultado significativo.

Tab.36. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en índice mitótico ≤ 1 y > 1

Nº mitosis	Media	Error	IC 95%
Ninguna	114,8	6,2	(102,7-126,9)
Una o mas	106,8	5,2	(96,5-117,1)
Global	111,5	4,2	(103,3-119,7)

En (tab.37) se resalta una diferencia significativa entre los MMC con índice mitótico ≤ 1 y > 1 , aplicando la prueba Long-Rank para la estimación de P- valores. Un índice mitótico > 1 se asocia a una peor supervivencia según nuestros resultados siendo el resultado no significativo.

Tab.37. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia en índice mitótico ≤ 1 y > 1

	Una o mas
Ninguna	0,117

- $p < 0,05$

En la fig. 38 se muestra la diferencia en la supervivencia entre los MMC con índice mitótico 1-3 y > 3 .

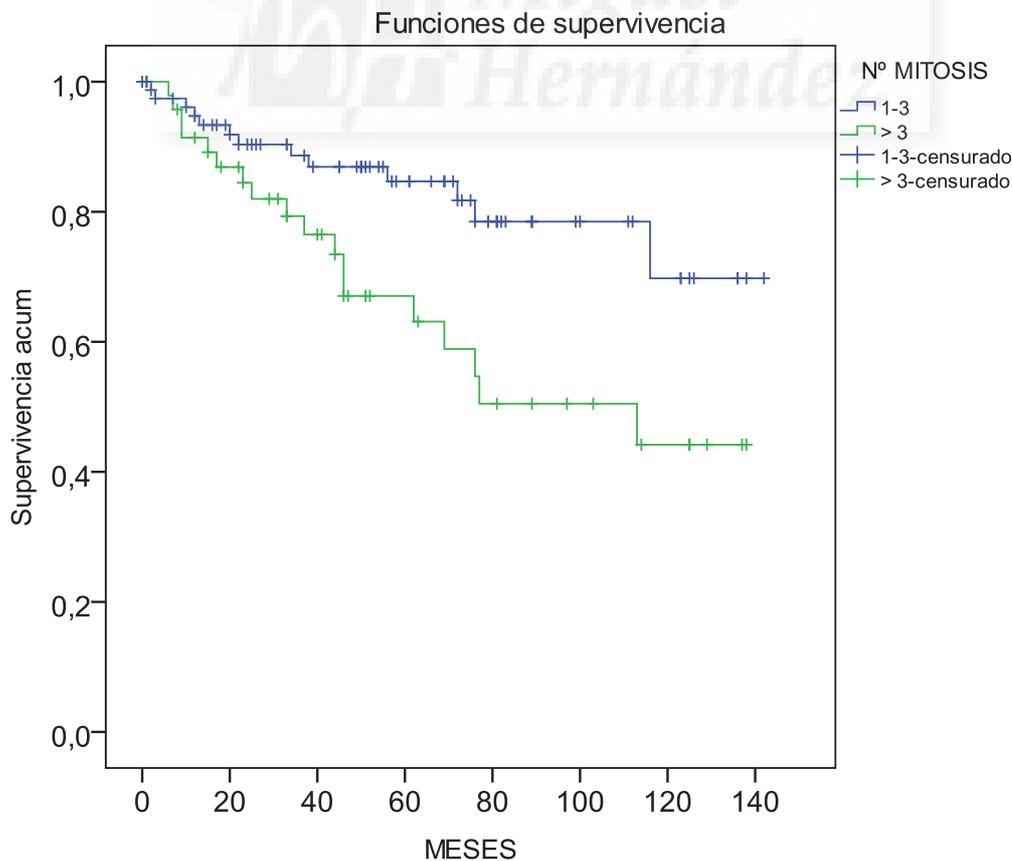


Fig. 38. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad global en índice mitótico 1-3 y > 3

En la tab.38 se puede ver una diferencia significativa entre los melanomas con índice mitótico 1-3 y > 3, durante el cálculo de los intervalos de confianza con IC 95%, con una mejor supervivencia para melanomas con índice mitótico 1-3 siendo el resultado significativo.

Tab.38. Tiempos medios de supervivencia, error y IC 95% en índice mitótico <= 1 y > 1

Nº mitosis	Media	Error	IC 95%
1-3	117,4	6,1	(105,6-129,3)
> 3	88,7	8,5	(71,9-105,4)
Global	106,8	5,2	(96,5-117,1)

En la tab.39 se destaca una diferencia no significativa entre los MMC con índice mitótico 1-3 y > 3, aplicando la prueba Long-Rank para la estimación de P- valores. Un índice mitótico > 3 se asocia a una peor supervivencia según nuestros resultados siendo el resultado significativo.

Tab.39. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según índice mitótico 1-3 y > 3

	> 3
1-3	0,012*

- p < 0,05

En la tab.40 se calculan los riesgos estimados por regresión de cox para mortalidad global. Los factores pronósticos que se asocian significativamente con la mortalidad global según este cálculo son la edad, el estadio clínico, la localización, la ulceración, ganglio linfático, un índice mitótico > 3 y el tipo histológico.

Tab.40. Riesgos estimados por regresión de cox para mortalidad global ajuste simple para cada variable por separado

		HR	IC 95% inf	IC 95% sup	p-valor
EDAD	< 45 años	1			
	45-64 años	2,03	0,44	9,26	0,362
	65-74 años	4,38	0,97	19,80	0,055
	> 74 años	9,85	2,33	41,62	0,002*
SEXO	Hombre	1			
	Mujer	0,94	0,54	1,66	0,857
PROCEDENCIA	ELDA	1			
	NOVELDA	1,14	0,48	2,67	0,756
	VILLENA	1,25	0,58	2,71	0,560
	OTROS	0,97	0,47	1,99	0,935
TIPO HISTOLOGICO	nodular o L. acral	1			
	no aplicable	1,47	0,63	3,42	0,372
	ext. superficial	0,27	0,14	0,54	<0,001*
	L. maligno	0,54	0,21	1,42	0,215
LOCALIZACION	Otros	1			
	cabeza y cuello	0,84	0,34	2,11	0,713
	hombros y tronco	0,33	0,14	0,77	0,010*
	extremidades	0,25	0,10	0,64	0,003*
ESTADIO	Estadio I	1			
	Estadio II	4,77	2,35	9,65	<0,001*
	Estadio III-IV	13,43	5,88	30,65	<0,001*
ADYUVANCIA	Si	1			
	No	0,64	0,34	1,21	0,173
INDICE DE BRESLOW	<= 1 mm	1			
	1-2 mm	0,97	0,26	3,65	0,962
	2-4 mm	3,83	1,48	9,93	0,006*
	> 4 mm	7,97	3,52	18,01	<0,001*
ULCERACION	No	1			
	Si	4,40	2,34	8,29	<0,001*
GANGLIO	No por estadio I (pT1a)	1			
	Si	1,28	0,39	4,15	0,681
	No estadio II,III,IV	14,51	5,74	36,67	<0,001
MITOSIS	Ninguna	1			
	Una o mas	1,88	0,80	4,40	0,147
MITOSIS	1-3	1			
	> 3	3,25	1,41	7,49	0,006

P < 0,05

La tab.41 muestra los resultados del análisis de nuestros datos por el Modelo de Cox multivariante para mortalidad global. Según este análisis:

- La edad es significativa. La edad es un factor importante de riesgo para mortalidad global, aumentado progresivamente a partir de 65 años con riesgo muy significativo a partir de los 74 años.
- El sexo es significativo. las mujeres han mostrado tener más riesgo de mortalidad que los hombres.
- La localidad es significativa. Los pacientes de Villena tienen 3,5 veces más riesgo de morir que los de Elda.
- El estadio clínico es significativo. En nuestro estudio hemos observado que el estadio clínico es un factor importante el riesgo de muerte.

Tab.41. Modelo de Cox multivariante para mortalidad global

		HR	IC 95% inf	IC 95% sup	p-valor
EDAD	< 45 años	1			
	45-64 años	0,69	0,14	3,53	0,661
	65-74 años	3,66	0,72	18,76	0,119
	> 74 años	4,94	1,06	22,93	0,041*
SEXO	Hombre				
	Mujer	2,19	1,09	4,38	0,027*
PROCEDENCIA	ELDA				
	NOVELDA	0,69	0,25	1,91	0,476
	VILLENA	3,92	1,48	10,44	0,006*
	OTROS	1,67	0,69	4,07	0,257
GANGLIO CENTINELA	No por estadio I	1			
	Si	0,71	0,15	3,40	0,665
	No estadio II,III,IV	5,45	0,72	41,00	0,100
ESTADIO	Estadio I	1			
	Estadio II	1,33	0,21	8,43	0,762
	Estadio III-IV	15,79	2,23	111,56	0,006*

* p < 0,05

En la tab.42 se observa que el modelo ajusta bien a los datos.

Tab.42. Indicadores del modelo

n	éxitos	Chi2	p-valor
186	39	77,5	< 0,001

En la fig.39 se muestra que la supervivencia acumulada al final del periodo es del 78,4%.

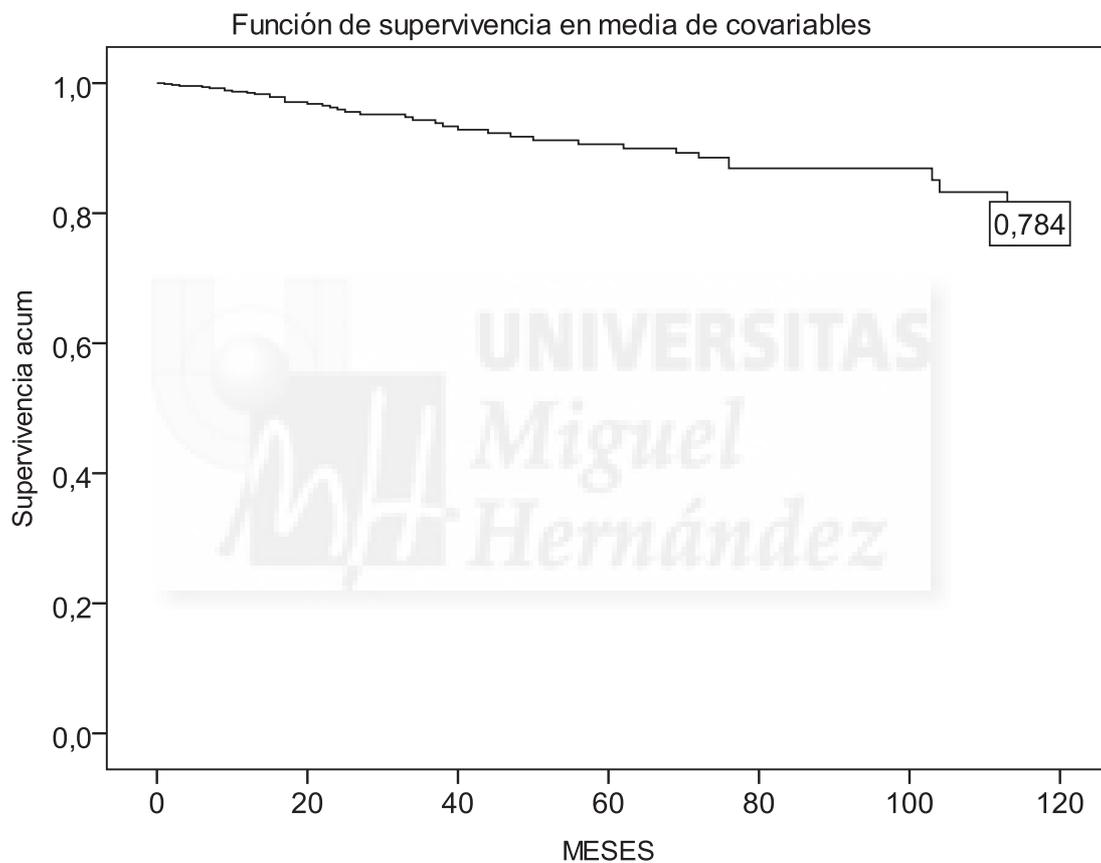


Fig. 39. Función de supervivencia para el modelo multivariante.

4. MORTALIDAD POR MELANOMA (MORTALIDAD ASOCIADA)

En la tab.43 se observa una variabilidad de las tasas de mortalidad por melanoma durante los años del estudio, que oscilan entre 2.6 y 4.5 por 100.000 habitantes, siendo estos resultados no significativos.

Tab.43. Tasa de mortalidad asociada al melanoma ajustada por edad en el departamento de Salud de Elda durante todo el periodo de estudio. TAE: tasa mortalidad ajustada por edad (método directo, población estándar europea 2013)

SEXO	AÑO DEFUNCION	n	TAE	IC 95%
Hombres	2005	0	0,0	(0,0-0,0)
	2006	1	1,3	(0,0-3,9)
	2007	0	0,0	(0,0-0,0)
	2008	2	2,6	(0,0-6,3)
	2009	0	0,0	(0,0-0,0)
	2010	2	2,1	(0,0-5,0)
	2011	0	0,0	(0,0-0,0)
	2012	1	1,2	(0,0-3,6)
	2013	2	2,4	(0,0-5,7)
	2014	1	1,5	(0,0-4,3)
	2015	1	1,5	(0,0-4,6)
	2016	2	2,5	(0,0-5,9)
	Mujeres	2005	0	0,0
2006		0	0,0	(0,0-0,0)
2007		0	0,0	(0,0-0,0)
2008		0	0,0	(0,0-0,0)
2009		2	2,3	(0,0-5,5)
2010		0	0,0	(0,0-0,0)
2011		1	1,3	(0,0-3,9)
2012		3	2,8	(0,0-6,0)
2013		1	1,1	(0,0-3,2)
2014		4	4,5	(0,1-9,0)
2015		3	3,0	(0,0-6,3)
2016		0	0,0	(0,0-0,0)

En la tab.44 se muestra una tasa de mortalidad del periodo completo 2005-2016 de 1.3 por 100.000 habitantes para hombres y mujeres, siendo la diferencia no significativa.

Tab.44. Tasa mortalidad asociada ajustada por edad en el departamento de Salud de Elda durante todo el periodo 2005-2016 de estudio separada por sexo. TAE: tasa mortalidad ajustada por edad (método directo, población estándar europea 2013)

Sexo	n	TAE	IC 95%
Hombres	12	1,3	(0,5-2,0)
Mujeres	14	1,3	(0,6-2,0)

En la tab.45 se destaca una tendencia en aumento de la mortalidad por melanoma con tasas del 1, 0.8 y 2 por 100.000 habitantes entre los periodos 2005-2008, 2009-2012, 2013-2016 para varones, sin ser significativa. Sin embargo, en mujeres tendencia en aumento de la mortalidad por melanoma ha sido significativa con tasas del 0.0, 1.6 y 2.2 por 100.000 habitantes respectivamente, durante los mismos periodos.

Tab.45. Tasa mortalidad asociada ajustada por edad en el departamento de Salud de Elda, separada por sexo, durante los periodos 2005-2008, 2009-2012, 2013-2016. TAE: tasa mortalidad ajustada por edad (método directo, población estándar europea 2013)

Sexo	Periodo defunción	n	TAE	IC 95%
Hombres	2005-2008	3	1,0	(0,0-2,1)
	2009-2012	3	0,8	(0,0-1,8)
	2013-2016	6	2,0	(0,4-3,5)
Mujeres	2005-2008	0	0,0	(0,0-0,0)
	2009-2012	6	1,6	(0,3-3,0)
	2013-2016	8	2,2	(0,7-3,7)

En la tab.46 se muestra la relación entre la mortalidad por melanoma y los años de diagnóstico, la procedencia, la edad de los pacientes y el sexo. A continuación, procedemos a explicar estos resultados en textos y figuras.

Tab.46. Relación de mortalidad asociada y los variables generales estudiados

		No éxitos		Éxitos melanoma		p-valor
		n	%	n	%	
AÑO DE BIOP.	2005	17	85,0%	3	15,0%	-
	2006	17	85,0%	3	15,0%	
	2007	8	80,0%	2	20,0%	
	2008	9	90,0%	1	10,0%	
	2009	10	83,3%	2	16,7%	
	2010	23	88,5%	3	11,5%	
	2011	11	68,8%	5	31,3%	
	2012	16	84,2%	3	15,8%	
	2013	14	82,4%	3	17,6%	
	2014	18	94,7%	1	5,3%	
	2015	20	95,2%	1	4,8%	
	2016	16	100,0%	0	,0%	
PROCEDENCIA	ELDA	58	87,9%	8	12,1%	-
	NOVELDA	28	87,5%	4	12,5%	
	VILLENA	31	81,6%	7	18,4%	
	OTROS	62	88,6%	8	11,4%	
EDAD	< 45 años	26	92,9%	2	7,1%	0,659
	45-64 años	70	87,5%	10	12,5%	
	65-74 años	39	86,7%	6	13,3%	
	> 74 años	44	83,0%	9	17,0%	
SEXO	Hombre	89	88,1%	12	11,9%	0,609
	Mujer	90	85,7%	15	14,3%	

- $p < 0,05$

En la fig.40 se destaca que las tasas de supervivencia específica durante el periodo de nuestra observación se emporan con aumento de la edad, sin ser el resultado significativo

EDAD

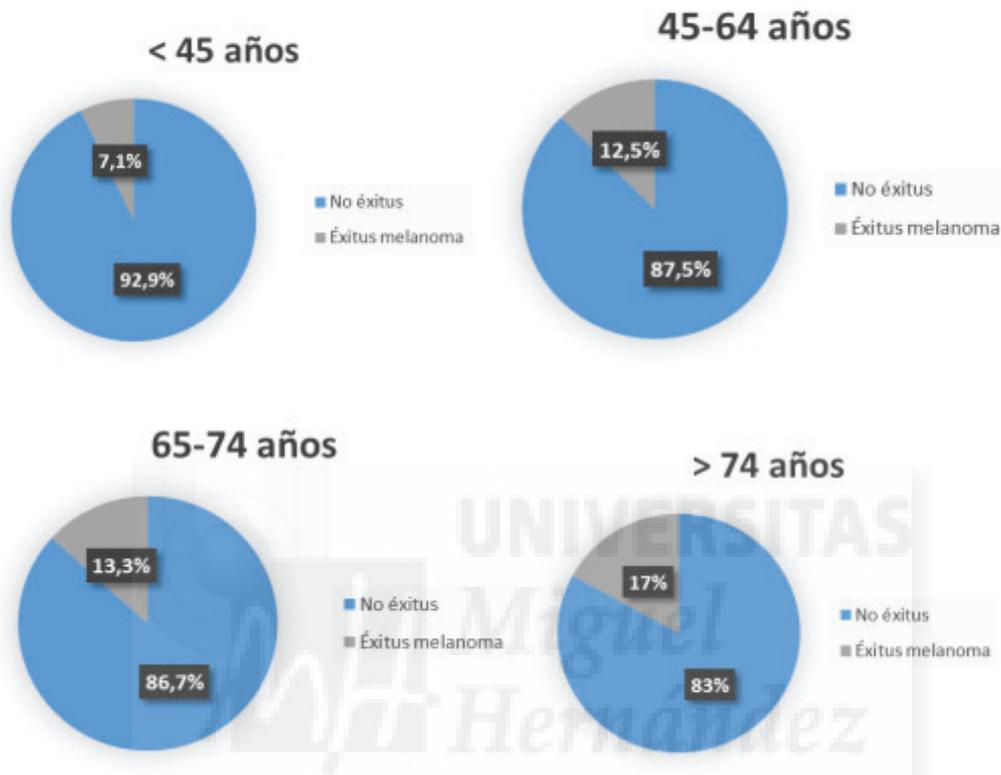


Fig. 40: Relación entre la mortalidad asociada y la edad de los pacientes.

La fig. 41 muestra que tasas de supervivencia específica durante el periodo de nuestra observación muestran mejores resultados en varones sin ser diferencias significativas.

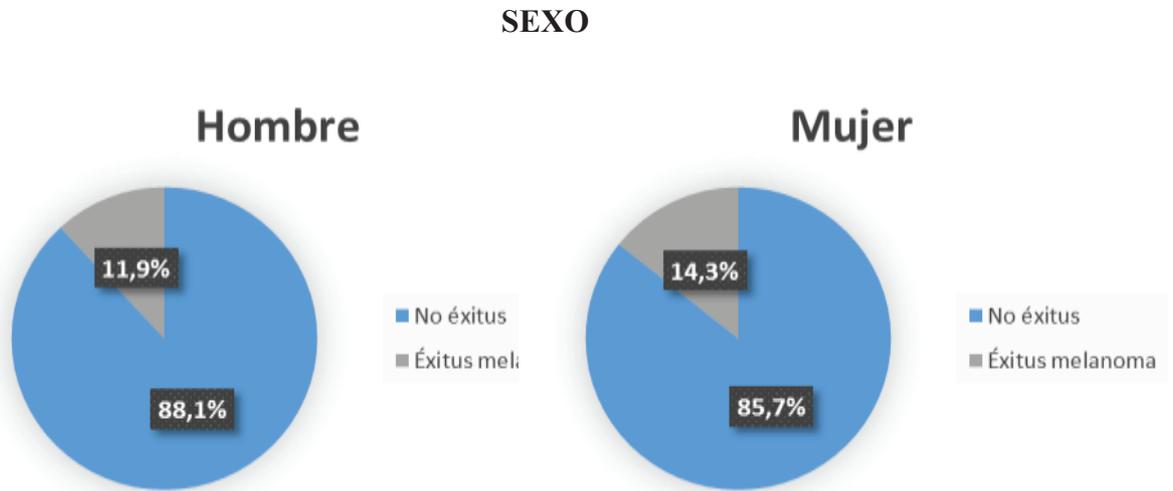
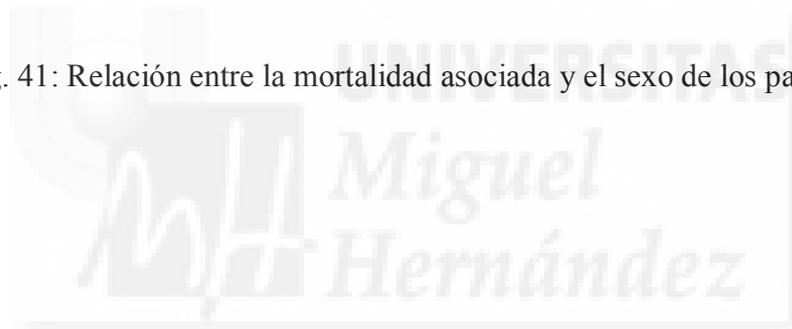


Fig. 41: Relación entre la mortalidad asociada y el sexo de los pacientes



En la tab.47 se resaltan los resultados de nuestro análisis de los variables estudiados y su relación con la mortalidad por melanoma. A continuación, destacamos los más relevantes:

El aumento del estadio clínico, el tratamiento adyuvante, la presencia de ulceración y los índices de mitosis mayores de 1 y mayores de 3 se asociaban En nuestro estudio con una mayor incidencia de mortalidad y peor pronóstico siendo el resultado significativo.

En cuanto a la BSGC, las mejores tasas de supervivencia eran en pacientes en los cuales no se ha realizado este procedimiento por tener melanomas en estadio T1A, seguidos por los pacientes en los cuales se ha realizado este procedimiento y por último en los cuales no se ha realizado este procedimiento por estar en estadios avanzados con tasas del 98.9, 93.6 y 63.8 % respectivamente.

En cuanto al estadio clínico, nuestros resultados han mostrado una relación estadísticamente significativa con las tasas de mortalidad, con supervivencia específica en el periodo de observación del 98.3 % en estadio I, 77.3% en estadio II y 47.4 % para los estadios III y IV en conjunto.

En las otras variables no se ha podido aplicar el test Chi-Cuadrado por falta de casos.



Tab.47. Relación de mortalidad por melanoma y los variables estudiados en MMC

		No éxitus		Éxitus melanoma		p-valor	
		n	%	n	%		
TIPO HISTOLOGICO	no aplicable	14	70,0%	6	30,0%	-	
	ext. superficial	93	97,9%	2	2,1%		
	L. maligno	21	95,5%	1	4,5%		
	nodular o L. acral	51	73,9%	18	26,1%		
LOCALIZACION	Cabezo y cuello	21	84,0%	4	16,0%	-	
	Hombro y tronco	84	90,3%	9	9,7%		
	Extremidades	59	88,1%	8	11,9%		
	Otros	15	71,4%	6	28,6%		
23NIVEL DE CLARKT1	no aplicable	25	86,2%	4	13,8%	-	
	I	1	100,0%	0	0,0%		
	II	51	100,0%	0	0,0%		
	III	24	96,0%	1	4,0%		
	IV	7	100,0%	0	0,0%		
	V	0	0,0%	0	0,0%		
	NP	0	0,0%	0	0,0%		
ESTADIO	IA	78	97,5%	2	2,5%	-	
	IB+IIA	60	98,4%	1	1,6%		
	IIB+IIC	33	70,2%	14	29,8%		
	Ganglio positivo	5	50,0%	5	50,0%		
	Metastasis	3	37,5%	5	62,5%		
ESTADIO2	Estadio I	119	98,3%	2	1,7%	< 0,001*	
	Estadio II	51	77,3%	15	22,7%		
	Estadio III o IV	9	47,4%	10	52,6%		
ADYUVANCIA	Si	27	69,2%	12	30,8%	< 0,001*	
	No	146	91,3%	14	8,8%		
INDICE DE BRESLOW	<= 1 mm	84	98,8%	1	1,2%	-	
	1-2 mm	34	100,0%	0	0,0%		
	2-4 mm	21	80,8%	5	19,2%		
	> 4 mm	24	63,2%	14	36,8%		
ULCERACION	Si	28	63,6%	16	36,4%	< 0,001*	
	No	133	96,4%	5	3,6%		
ganglio		N	%	n	%	p-valor	
	No por estadio I	93	98,9%	1	1,1%		<0,001*
	Si	44	93,6%	3	6,4%		
	No estadio II, III, IV	30	63,8%	17	36,2%		
NMITOSIS	Ninguna	54	98,2%	1	1,8%	0,010*	
	Una o mas	109	85,2%	19	14,8%		
NMITOSIS	1-3	73	90,1%	8	9,9%	0,038*	
	> 3	36	76,6%	11	23,4%		

• P < 0,05

A continuación, destacamos en figuras los resultados más importantes:

La fig.42 muestra que la ulceración se asociaba en nuestro estudio con una mayor incidencia de mortalidad y peor pronóstico siendo el resultado significativo

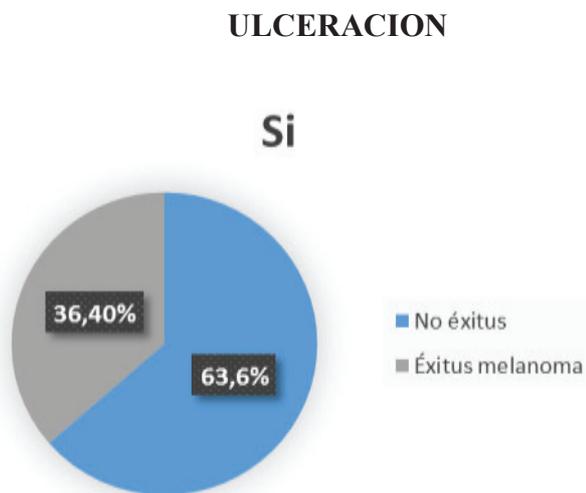


Fig. 42: Relación entre la mortalidad asociada y la ulceración en MMC



Un índice mitótico > 1 y > 3 se asociaba en nuestro estudio con una mayor incidencia de mortalidad y peor pronóstico siendo el resultado significativo, tal como se observa en la fig.43.

INDICE DE MITOSIS

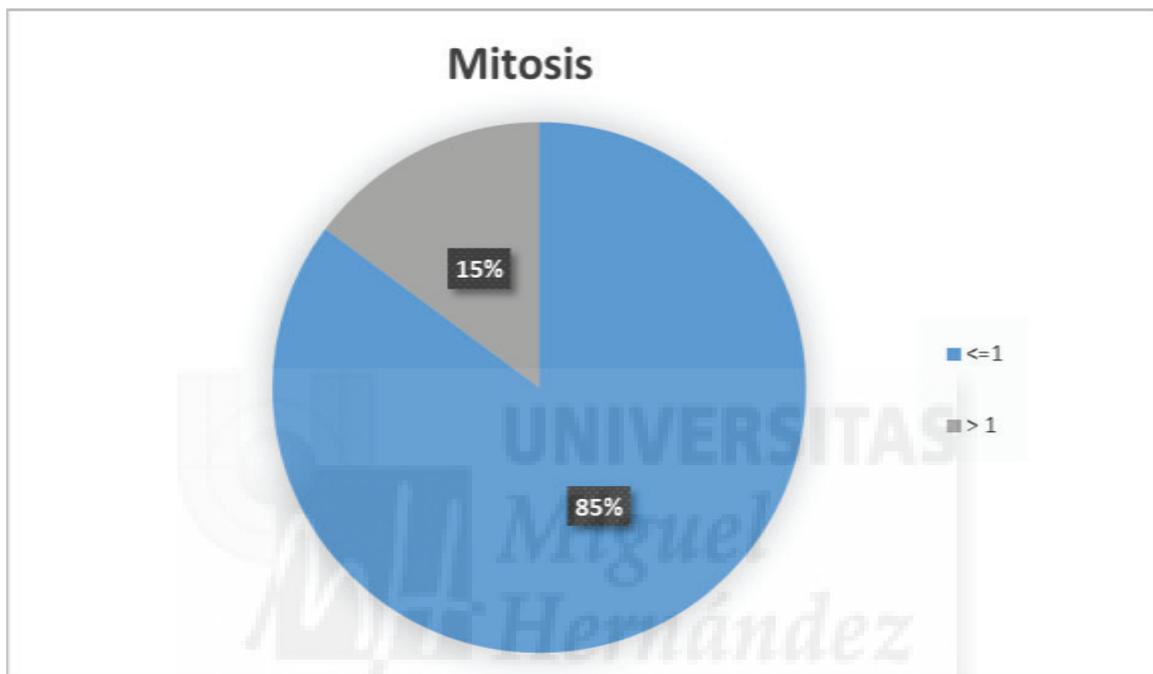


Fig.43: Relación entre la mortalidad asociada y el índice mitótico

El tipo histológico se asociaba en nuestro estudio con una mayor incidencia de mortalidad y peor pronóstico sin ser el resultado significativo, tal como se observa en la fig.44.

TIPO HISTOLOGICO

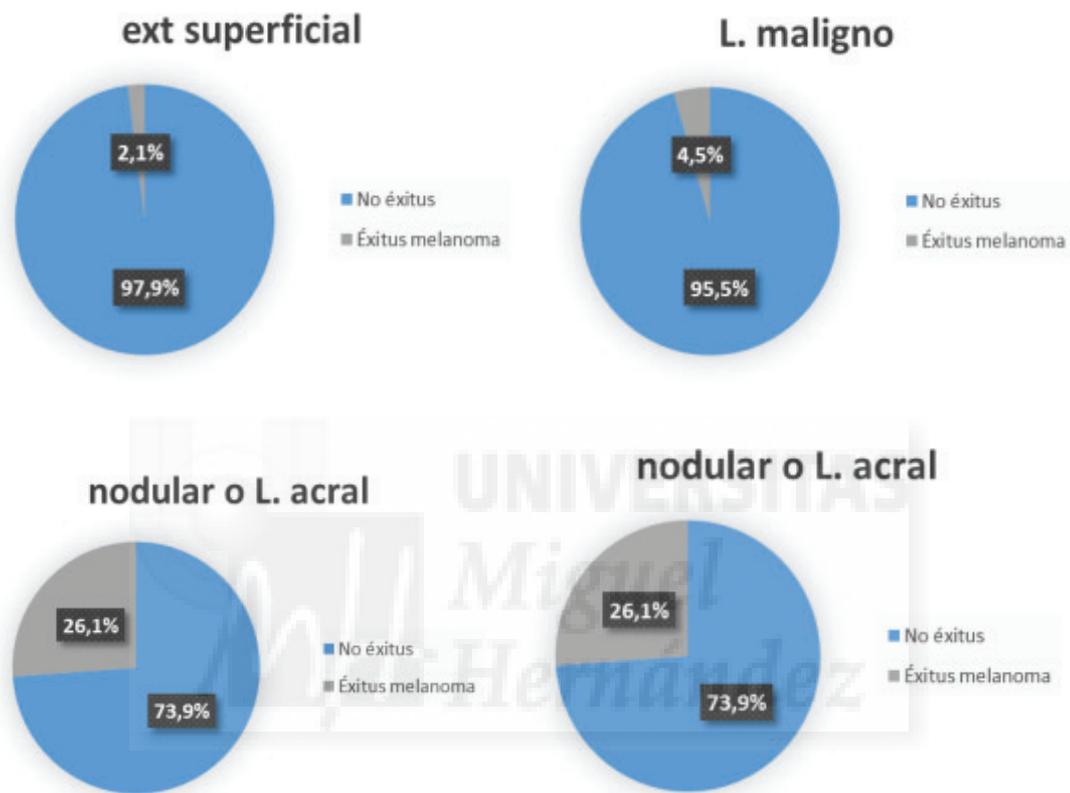


Fig. 44: Relación entre la mortalidad asociada y el tipo histológico

En la fig.45 se observa que el índice de Breslow se asociaba en nuestro estudio con una mayor incidencia de mortalidad y peor pronóstico, sin ser el resultado significativo.

INDICE DE BRESLOW

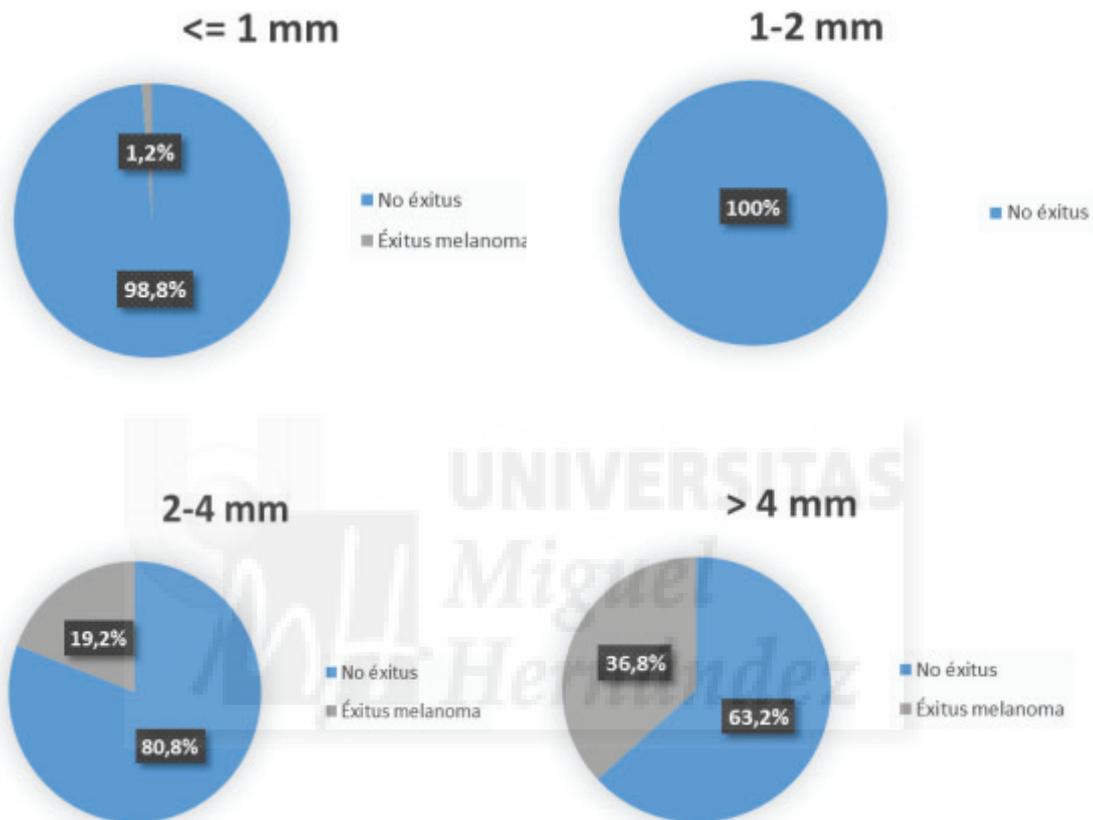


Figura 45: Relación entre la mortalidad asociada y el índice de Breslow

La localización se asociaba en nuestro estudio, tal como se ve en la fig.46, con una mayor incidencia de mortalidad y peor pronóstico, sin ser el resultado significativo.

LOCALIZACIÓN

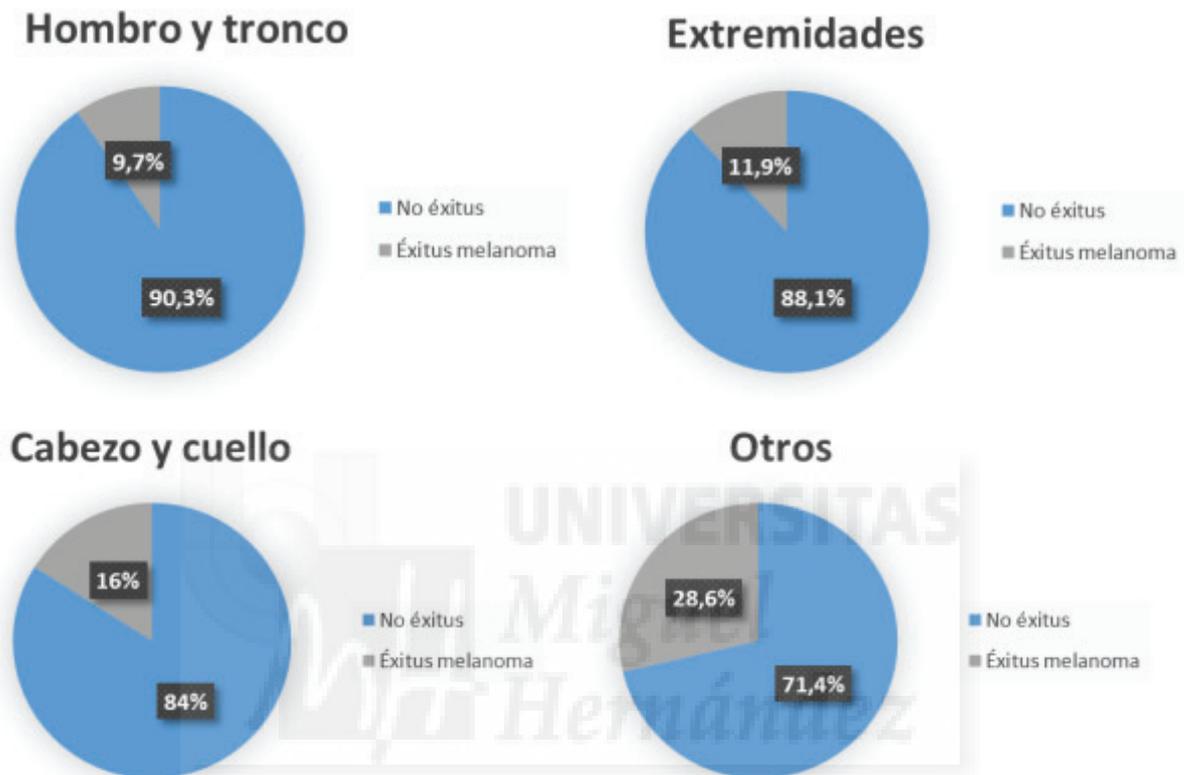


Fig. 46: Relación entre la mortalidad asociada y la localización

La fig.47 muestra la relación del estadio clínico con las tasas de mortalidad asociada durante el periodo de observación, estando el resultado estadísticamente significativo.

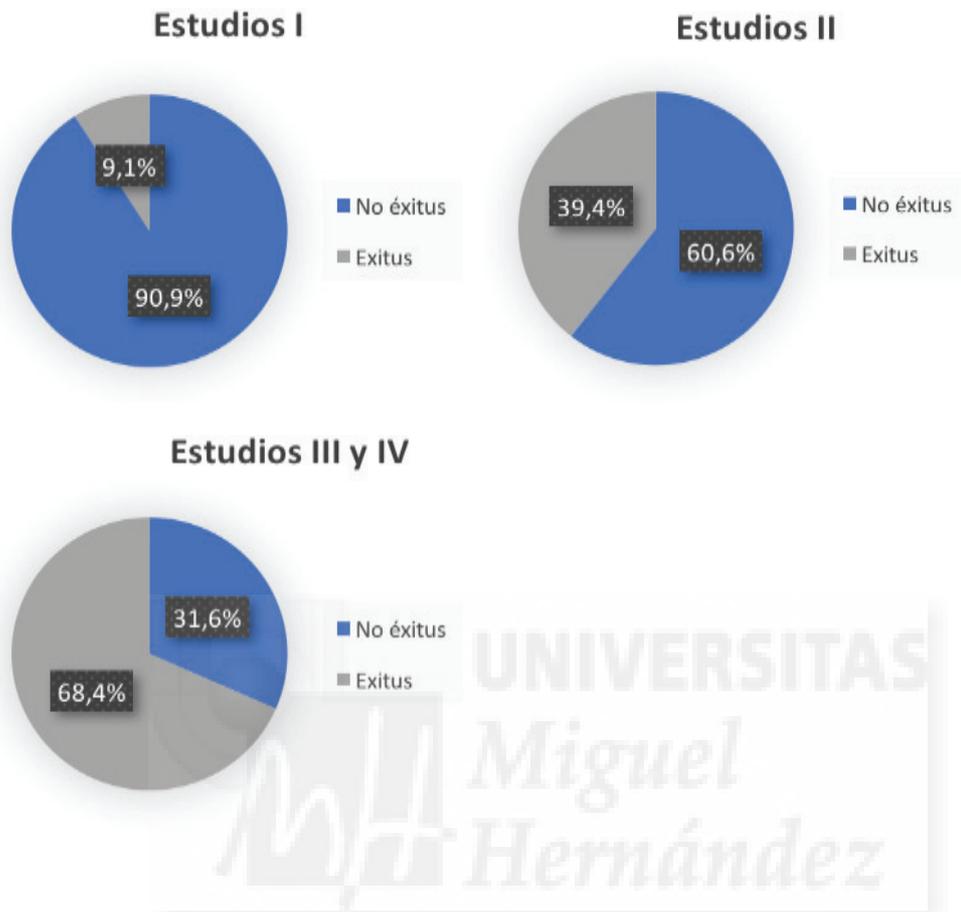


Fig. 47: Relación entre la mortalidad asociada y el estadio clínico

En la fig.48 podemos observar la diferencia en la supervivencia entre los tipos histológicos MES y LM en conjunto y los tipos MN y los melanomas extracutáneos (no aplicable) en conjunto. Unas tasas de supervivencia de los primeros dos grupos excelentes en comparación con los dos últimos.

Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad por melanoma

TIPO HISTOLOGICO

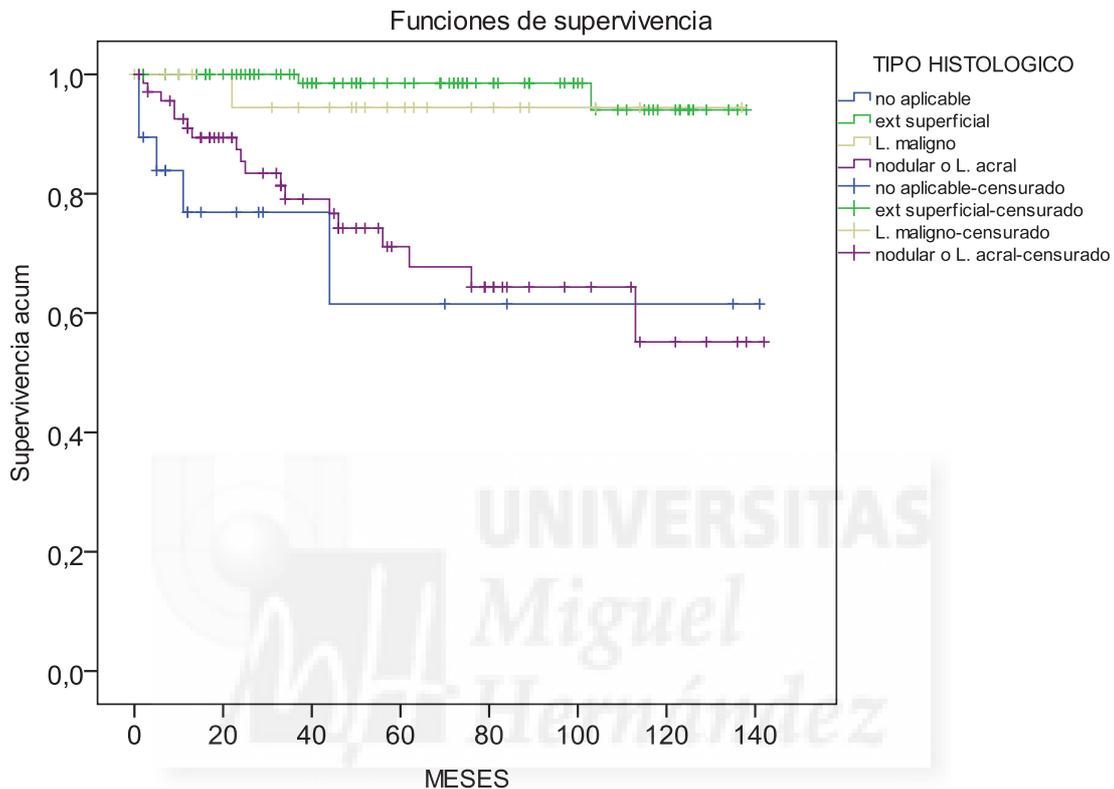


Fig. 48. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad por melanoma según el tipo histológico

La tab.48 muestra una diferencia significativa entre los tipos histológicos extra cutáneo, MES y LM y los MN y MLA en conjunto, durante el cálculo de los intervalos de confianza con IC 95%.

Tab.48. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en cada categoría según el tipo histológico

Tipo histológico	Media	Error	IC 95%
Extra cutáneo	94,7	17,9	(59,5-129,8)
ext. superficial	134,9	2,1	(130,8-139,1)
L. maligno	130,6	6,2	(118,4-142,8)
nodular o L. acral	101,0	7,9	(85,6-116,4)
Global	122,5	3,5	(115,6-129,4)

En la tab.49 se destaca una menor supervivencia aparece según nuestro análisis en MN

y LA y melanomas extra cutáneos aplicando la prueba Long-Rank para la estimación de P- valores

Tabla 49. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según el tipo histológico

	Extra cutáneo	ext. superficial	L. maligno
ext. superficial	<0,001*	-	
L. maligno	0,022*	0,427	-
nodular o L. acral	0,446	<0,001*	0,033*

p < 0,05

En la fig.49 podemos observar mejor supervivencia en melanomas localizados en extremidades, hombro y tronco en comparación de los localizados en cabeza y cuello, siendo la localización extra cutánea (otros) la de peor pronóstico.

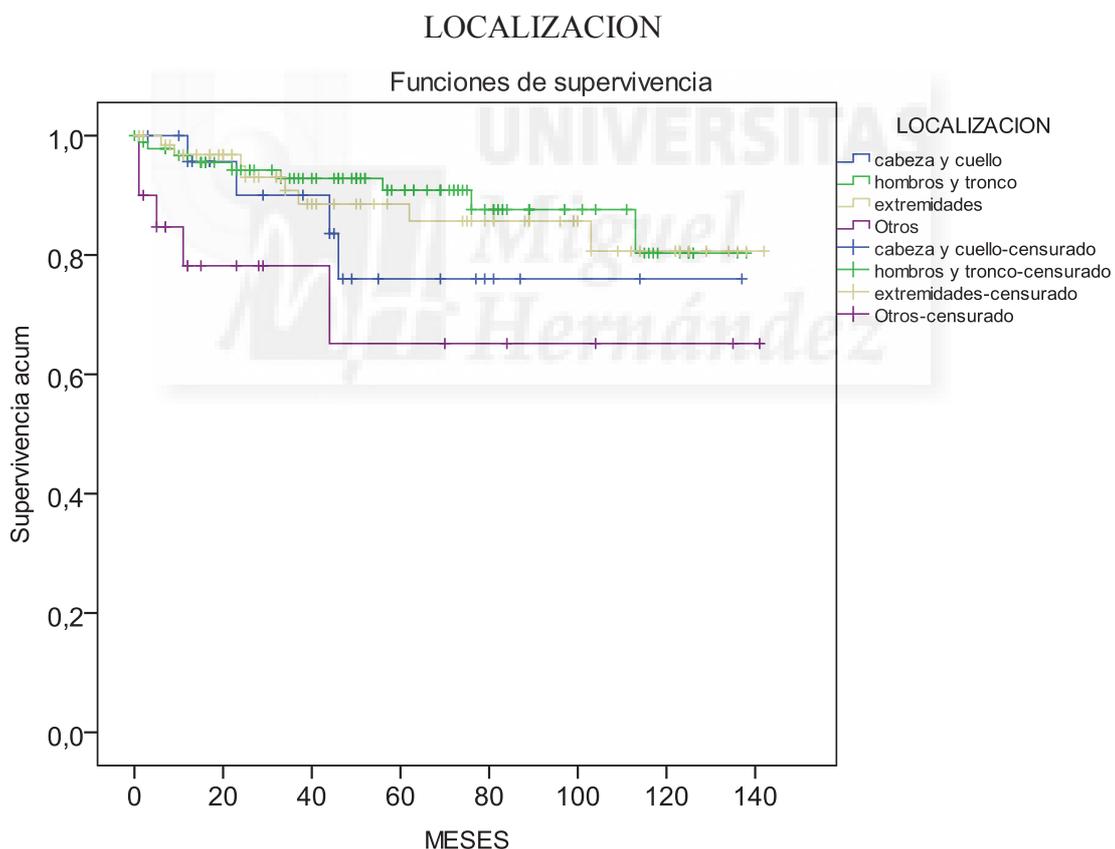


Fig. 49. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad por melanoma según localización

La tab.50 muestra una diferencia no significativa entre las diferencias localizaciones del melanoma, durante el cálculo de los intervalos de confianza con IC 95%.

Tab.50. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en cada categoría según localización

Localización	Media	Error	IC 95%
cabeza y cuello	112,3	11,0	(90,7-133,8)
hombros y tronco	123,7	4,5	(114,9-132,5)
extremidades	124,2	5,8	(112,9-135,6)
Otros	98,7	16,4	(66,5-130,9)
Global	122,5	3,5	(115,6-129,4)

En la tab.51 se destaca una mejor supervivencia entre los pacientes fallecidos por MMC de localización en hombro, tronco y extremidades, que los melanomas extra cutáneos, detectándose diferencias significativas entre estos dos grupos aplicando la prueba Long-Rank para la estimación de P- valores.

Tab.51. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según localización

	cabeza y cuello	hombros y tronco	extremidades
hombros y tronco	0,262	-	
extremidades	0,460	0,739	-
Otros	0,223	0,013*	0,035*

- P < 0,05



En la fig.50 se muestra que los pacientes en los cuales no se ha realizado la BSGS por estar en estadio I (PT1a) tienen la mejor tasa de supervivencia, seguidos por los pacientes en los cuales se realizó esta prueba con poca diferencia entre estos dos grupos. Se destaca la marcada diferencia en esta tasa entre los dos primeros grupos y el tercero, pacientes no fueron sometidos a esta prueba por estar en estadios avanzados o se desestimó por edad o estado general, con tasas de supervivencia muy bajas.

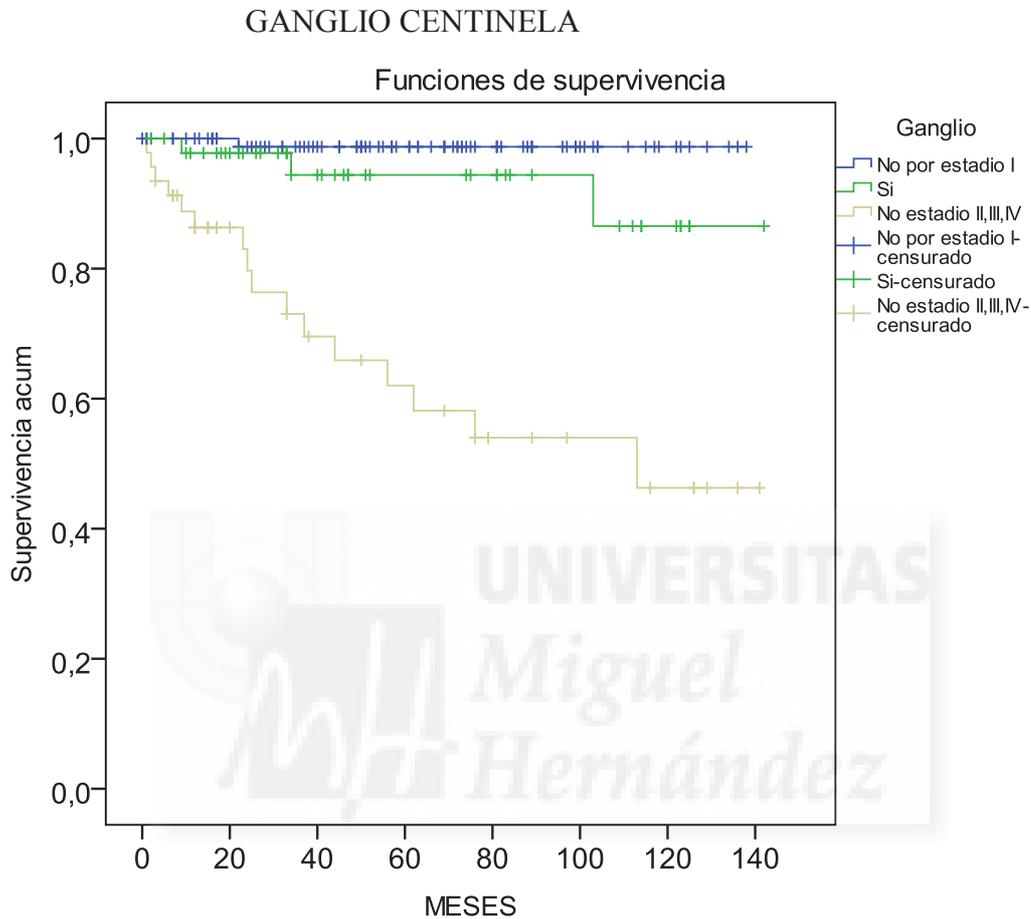


Fig. 50. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad por melanoma según ganglio centinela

La tab.52 muestra una diferencia significativa entre los dos primeros grupos, BSGC no realizada por estadio I (PT1a) y realizada y el tercero grupo en el cual no se realizó la prueba por estar en estadios avanzados o se desestimó por edad o estado general, durante el cálculo de los intervalos de confianza con IC 95%.

Tab.52. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en cada categoría según ganglio centinela

Ganglio	Media	Error	IC 95%
No estadio I (PT1a)	136,5	1,5	(133,7-139,4)
Si	132,3	5,3	(121,9-142,8)
No estadio II,III,IV	88,9	9,8	(69,7-108,0)
Global	125,3	3,5	(118,5-132,1)

En la tab.53 destaca diferencias significativas entre las dos curvas de supervivencia de pacientes en los cuales la BSGC no se ha realizado por tener estadio avanzado o se desestimó por estadio clínico o por edad avanzada, en comparación con los dos otros grupos, no realizado por estadio I (PT1a) y realizado, aplicando la prueba Long-Rank para la estimación de P- valores.

Tab.53. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según ganglio centinela

	No por estadio I	Si
No estadio I (PT1a)	-	-
Si	0,095	-
No estadio II, III, IV	<0,001*	<0,001*

- $p < 0,05$

En la fig. 51 se observa una diferencia significativa entre los estadios clínicos I, II y III y IV en conjunto. Una excelente supervivencia en pacientes en estadio I, supervivencia media en estadio II y muy bajas tasa de supervivencia en estadios III y IV.

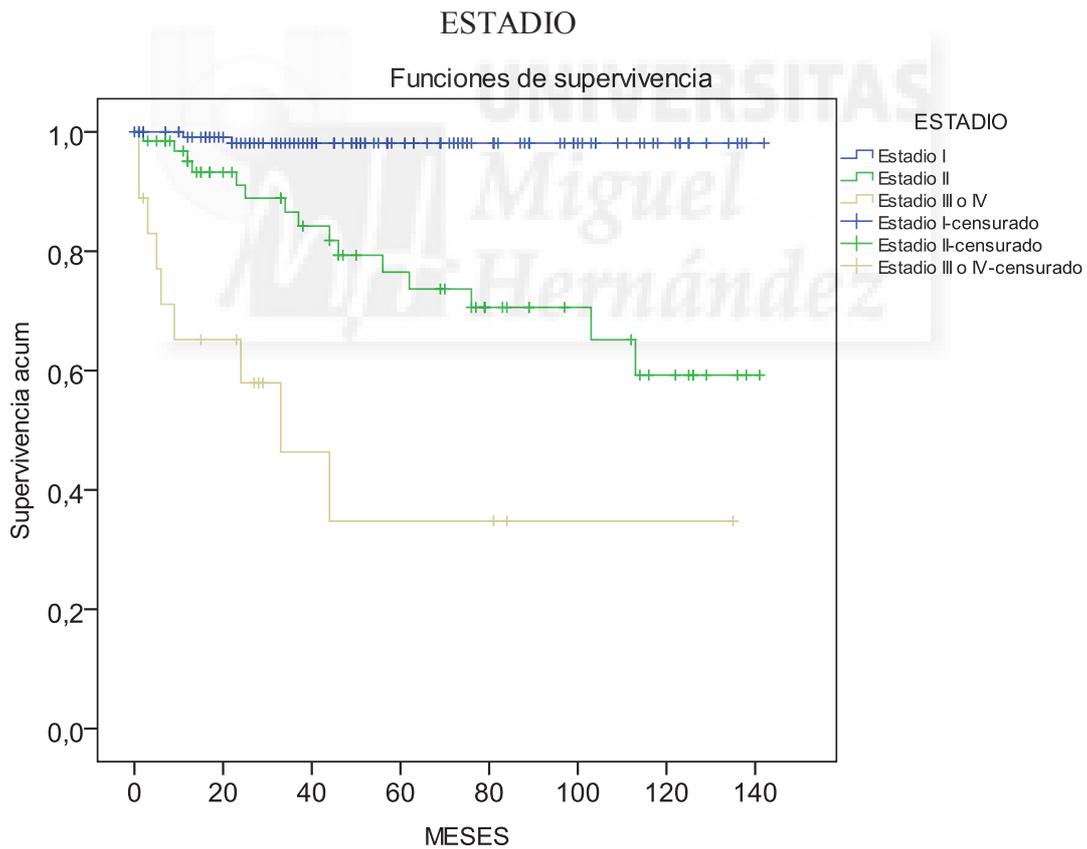


Fig. 51. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad por melanoma según estadio clínico

La tab.54 muestra una diferencia significativa entre los tres estadios clínicos I, II Y III y IV en conjunto, durante el cálculo de los intervalos de confianza con IC 95%.

Tab.54. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en cada categoría según estadio clínico

Estadio	Media	Error	IC 95%
Estadio I	139,6	1,7	(136,4-142,9)
Estadio II	107,0	7,3	(92,8-121,3)
Estadio III-IV	59,1	16,4	(26,9-91,2)
Global	122,5	3,5	(115,6-129,4)

En la tab.55 destaca diferencias significativas entre los estadios I, II y III y IV en conjunto, aplicando la prueba Long-Rank para la estimación de P- valores. Se destaca un drástico empeoramiento de supervivencia en el estadio III-IV.

Tab.55. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según estadio clínico

	Estadio I	Estadio II
Estadio II	< 0,001*	-
Estadio III-IV	< 0,001*	0,001*

- p < 0,05



En la fig.52 se observa la diferencia en la tasa de supervivencia entre el grupo de los pacientes que han recibido tratamiento adyuvante y los que no lo han recibido, con una peor supervivencia en el primero grupo.

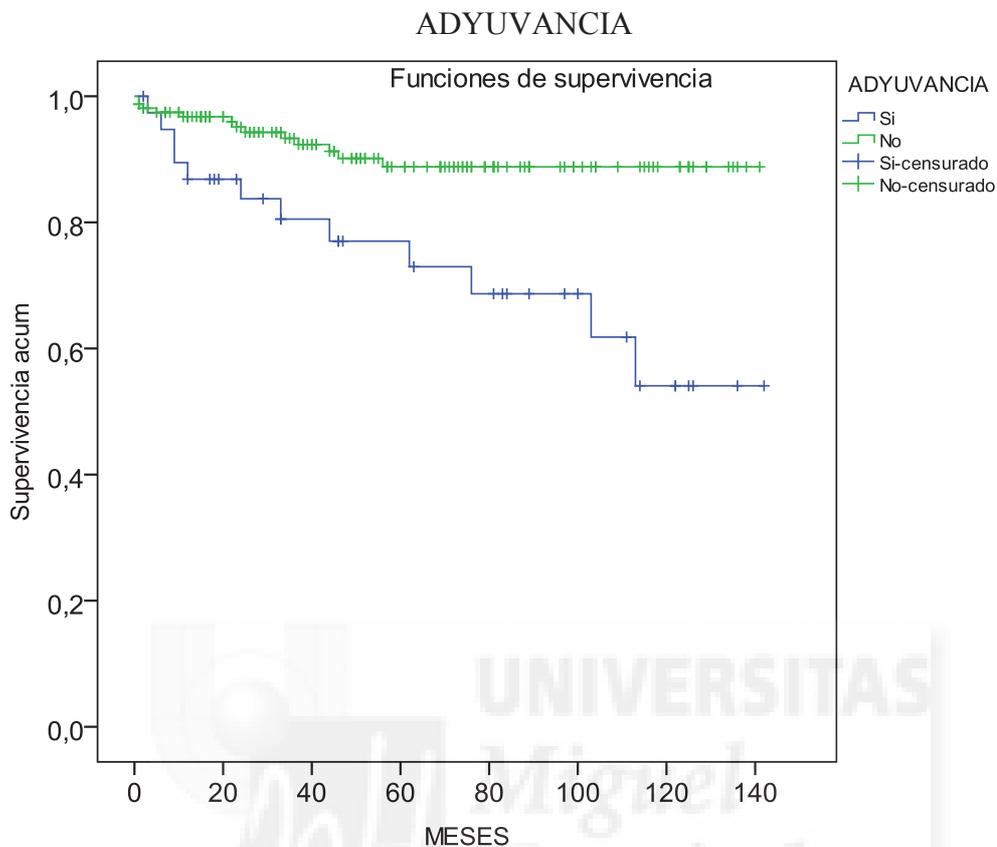


Fig. 52. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad por melanoma según adyuvancia

La tab.56 muestra una diferencia significativa entre los dos grupos durante el cálculo de los intervalos de confianza con IC 95%.

Tab.56. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en cada categoría según adyuvancia

Adyuvancia	Media	Error	IC 95%
Si	102,7	9,2	(84,7-120,7)
No	128,4	3,3	(121,8-134,9)
Global	122,4	3,6	(115,3-129,5)

En la tab.57 destaca diferencias significativas entre los dos grupos, aplicando la prueba Long-Rank para la estimación de P- valores.

Tab.57. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según adyuvancia

	No
Si	0,001*

- $p < 0,05$

En la fig.53 se ven las diferencias significativas entre los tres grupos de grosor del MMC. El primero grupo (<1mm), el segundo (>2-4mm) y tercero (>4MM).

No se pueden calcular tiempos medios al ser todos los casos censurados (ningún fallecido) en la categoría 1-2 mm.

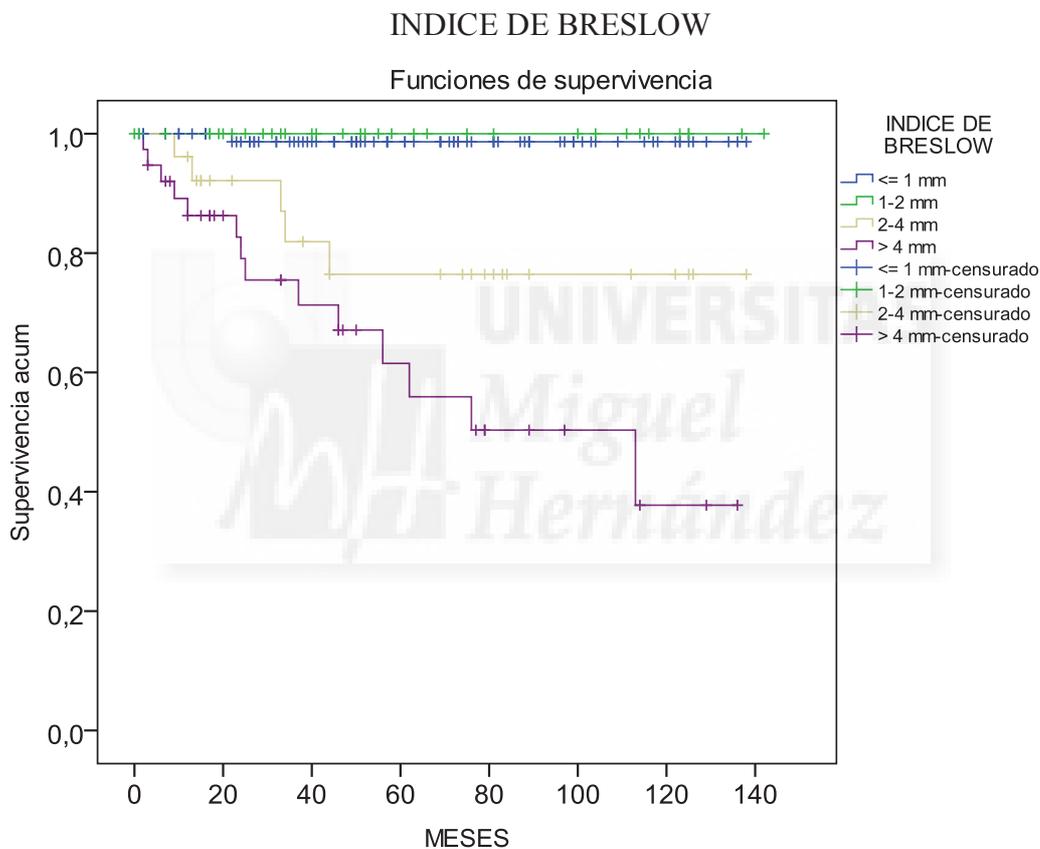


Fig. 53. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad por melanoma según índice de Breslow

En la tab.58 se observa una diferencia significativa entre el índice de Breslow y la supervivencia. Un aumento de índice de Breslow se asocia a una peor supervivencia según nuestros resultados, aplicando la prueba Long-Rank para la estimación de P-valores.

Tab.58. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según índice de Breslow

Índice Breslow	≤ 1 mm	1-2 mm	2-4 mm
1-2 mm	0,546	-	-
2-4 mm	$<0,001^*$	0,012*	-
> 4 mm	$<0,001^*$	$<0,001^*$	0,082

- $p < 0,05$

En la fig.54 se destaca la diferencia en la supervivencia entre los melanomas ulcerados y no ulcerados con marcada diferencia entre los dos grupos.

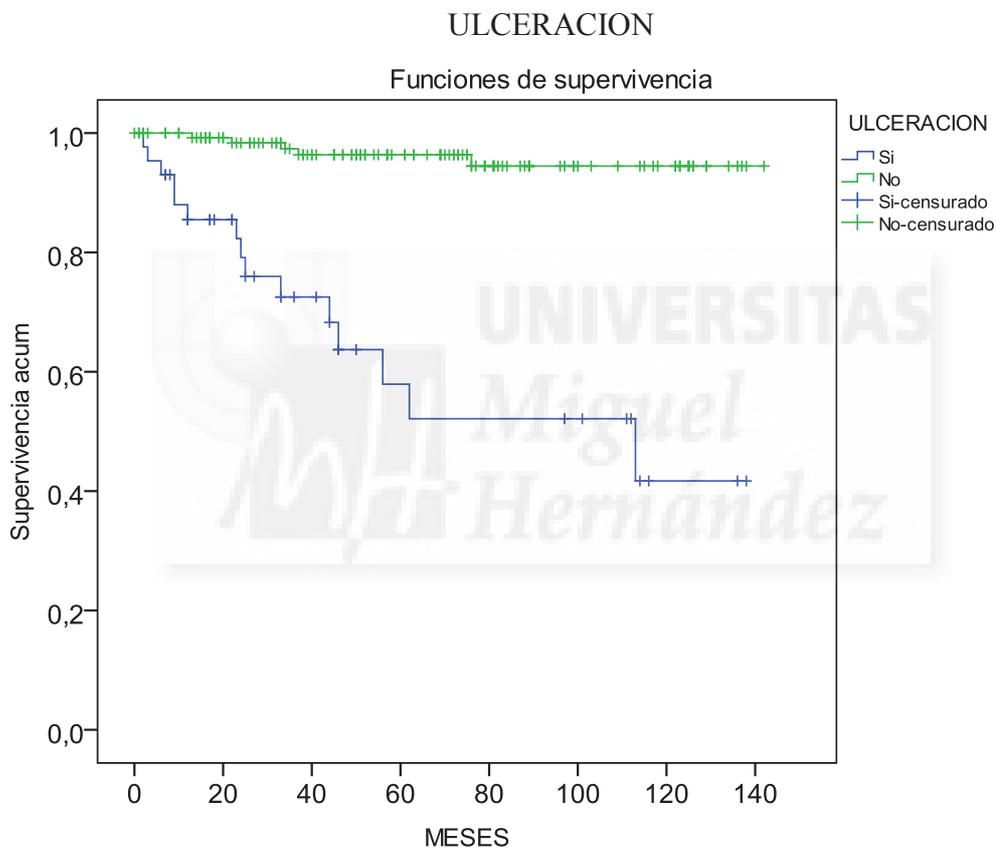


Figura 54. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad por melanoma en ulceración

En la tab.59 se observa una diferencia significativa entre los melanomas ulceradas y no ulceradas durante el cálculo de los intervalos de confianza con IC 95%, con una mejor supervivencia para melanomas no ulceradas.

Tab.59. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en cada categoría según ulceración

Ulceración	Media	Error	IC 95%
Si	84,6	10,2	(64,5-104,6)
No	136,6	2,4	(131,9-141,2)
Global	125,4	3,5	(118,6-132,2)

En tab.60 se observa una diferencia significativa entre los MMC ulcerados y no ulcerados, aplicando la prueba Long-Rank para la estimación de P- valores. La presencia de ulceración en MMC se asocia a una peor supervivencia según nuestros resultados.

Tab.60. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según ulceración

	No
Si	<0,001*

- $p < 0,05$



En la fig. 55 se muestra la diferencia en la supervivencia entre los MMC con índice mitótico < 1 y > 1

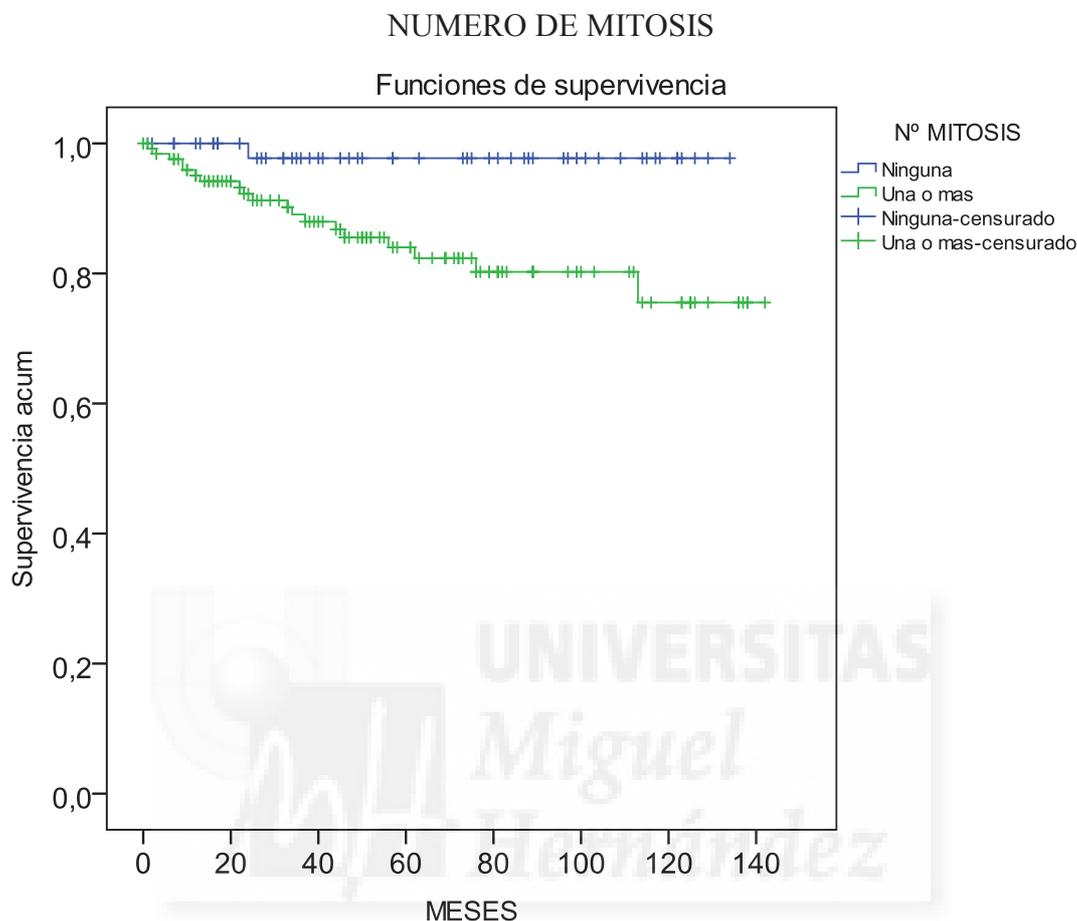


Fig. 55. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad por melanoma en índice mitótico ≤ 1 y > 1

En la tab.61 se observa una diferencia no significativa entre los melanomas con índice mitótico < 1 y > 1 , durante el cálculo de los intervalos de confianza con IC 95%, con una mejor supervivencia para melanomas con índice mitótico < 1 , sin ser el resultado significativo.

Tab.61. Tiempos medios de supervivencia, error e IC 95% en índice mitótico ≤ 1 y > 1

Nº mitosis	Media	Error	IC 95%
Ninguna	131,5	2,5	(126,7-136,3)
Una o mas	119,4	4,7	(110,3-128,6)
Global	125,5	3,4	(118,7-132,2)

En la tab.62 se observa una diferencia significativa entre los MMC con índice mitótico ≤ 1 y > 1 , aplicando la prueba Long-Rank para la estimación de P- valores. Un índice mitótico > 1 se asocia a una peor supervivencia según nuestros resultados siendo el resultado significativo.

Tab.62. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según índice mitótico ≤ 1 y > 1

	Una o mas
Ninguna	0,010*

- $P < 0,05$

En la fig.56 se muestra la diferencia en la supervivencia entre los MMC con índice mitótico 1-3 y >3

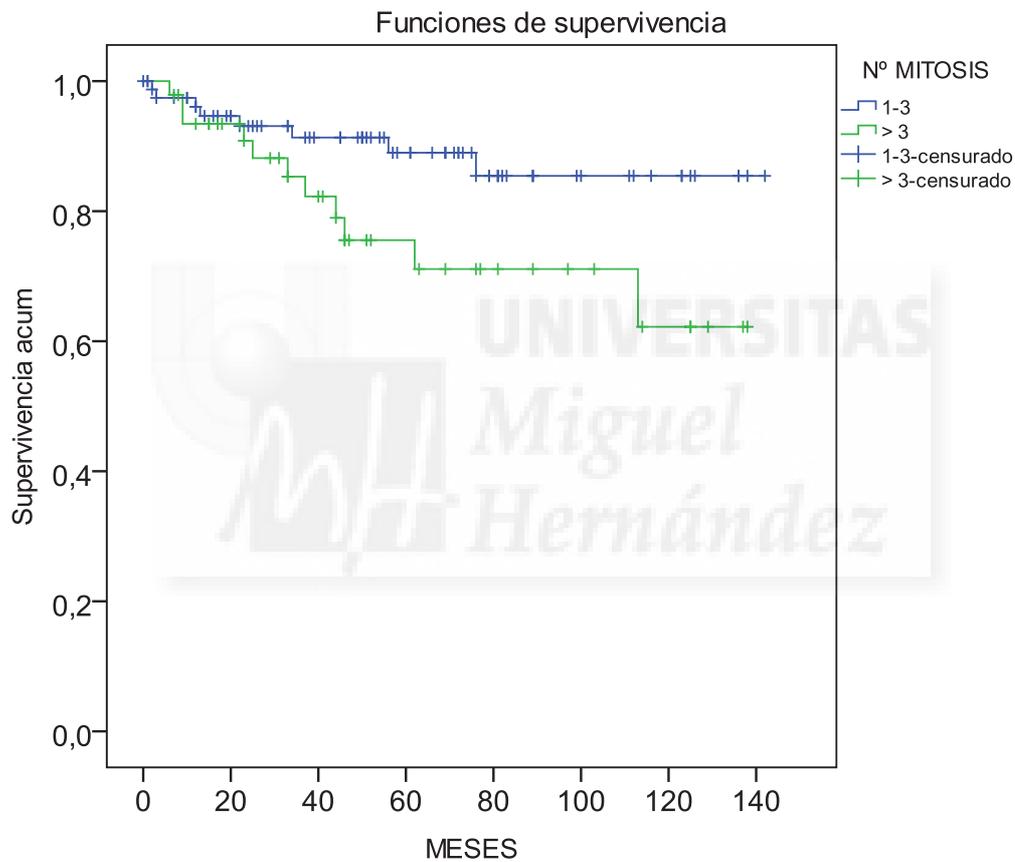


Figura 56. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad por melanoma en índice mitótico 1-3 y > 3

En la tab.63 se observa una diferencia no significativa entre los melanomas con índice mitótico 1-3 y > 3, durante el cálculo de los intervalos de confianza con IC 95%, con una mejor supervivencia para melanomas con índice mitótico 1-3 sin ser el resultado significativo.

Tab.63. Tiempos medios de supervivencia, error y IC 95% en índice mitótico 1-3 y > 3

Nº mitosis	Media	Error	IC 95%
1-3	126,7	5,1	(116,7-136,7)
> 3	105,5	8,3	(89,3-121,7)
Global	119,4	4,7	(110,3-128,6)

En la tab.64 se observa una diferencia no significativa entre los MMC con índice mitótico 1-3 y > 3, aplicando la prueba Long-Rank para la estimación de P- valores. Un índice mitótico > 3 se asocia a una peor supervivencia según nuestros resultados sin ser el resultado significativo.

Tab.64. P-valores estimados por la prueba de Log-Rank, comparación por pares de curvas de supervivencia según índice mitótico 1-3 y > 3

	> 3
1-3	0,054

- $p < 0,05$



En la tab.65 se calculan los riesgos estimados por regresión de Cox para mortalidad por melanoma. Los factores pronósticos que se asocian significativamente con la mortalidad por melanoma son según este cálculo son el estadio clínico, la localización, la ulceración, un índice mitótico > 1 y el tipo histológico

Tab.65. Riesgos estimados por regresión de cox para mortalidad por melanoma. Ajuste simple para cada variable por separado

		HR	IC 95% inf	IC 95% sup	p-valor
EDAD	< 45 años	1			
	45-64 años	1,80	0,39	8,35	0,452
	65-74 años	2,31	0,46	11,47	0,307
	> 74 años	3,25	0,70	15,10	0,133
SEXO	Hombre	1			
	Mujer	1,01	0,46	2,18	0,986
PROCEDENCIA	ELDA				
	NOVELDA	1,16	0,35	3,84	0,814
	VILLENA	1,62	0,59	4,47	0,351
	OTROS	0,96	0,35	2,66	0,941
TIPO HISTOLOGICO	nodular o L. acral	1			
	no aplicable	1,47	0,54	3,99	0,445
	ext. superficial	0,06	0,01	0,28	<0,001*
	L. maligno	0,15	0,02	1,13	0,066
LOCALIZACION	Otros	1			
	cabeza y cuello	0,47	0,13	1,77	0,265
	hombros y tronco	0,25	0,08	0,75	0,013*
	extremidades	0,30	0,10	0,93	0,037
ESTADIO	Estadio I	1			
	Estadio II	14,98	3,42	65,54	<0,001*
	Estadio III-IV	54,50	11,69	254,13	<0,001*
ADYUVANCIA	Si				
	No	0,29	0,13	0,64	0,002*
INDICE DE BRESLOW	<= 1 mm				
	1-2 mm	-	-	-	-
	2-4 mm				
	> 4 mm				
ULCERACION	No	1			
	Si	13,40	4,84	37,07	<0,001*
GANGLIO	No por est. I				
	Si	6,06	0,63	58,37	0,119
	No est. II,III,IV	40,83	5,40	308,50	<0,001*
MITOSIS	Ninguna				
	Una o mas	8,92	1,19	66,6	0,033*
MITOSIS	1-3				
	> 3	2,39	0,96	5,95	0,062

• p < 0,05

la tab.66 muestra los resultados del análisis de nuestros datos por el Modelo de Cox multivariante para mortalidad por melanoma. Según este análisis:

- La edad no es significativa, pero actúa como variable de ajuste.
- El sexo es significativo. Las mujeres tienen más riesgo de mortalidad que los hombres
- La ulceración es significativa. Los pacientes con ulceración tienen 4,5 veces más riesgo de muerte que los que no tienen ulceración.
- El estadio clínico es significativo. Con el aumento del estadio aumenta el riesgo de muerte.

Nota: Los altos riesgos estimados se deben a la falta de casos. Este modelo debe ser tomado con mucha precaución, para formular hipótesis que estudios más amplios puedan comprobar.

Tab.66. Modelo de Cox multivariante para mortalidad por melanoma

		HR	IC 95% inf	IC 95% sup	p-valor
EDAD	< 45 años	1			
	45-64 años	0,80	0,16	3,97	0,780
	65-74 años	0,92	0,16	5,30	0,929
	> 74 años	1,02	0,18	5,78	0,983
SEXO	Hombre	1			
	Mujer	1,85	0,64	5,35	0,257
ULCERACION	No	1			
	Si	4,50	1,45	13,91	0,009*
ESTADIO	Estadio I	1			
	Estadio II	13,69	1,57	119,39	0,018
	Estadio III-IV	88,49	8,64	906,42	0,000

* p < 0,05

En la tab.67 se observa que el modelo ajusta bien a los datos

Tab.67. Indicadores del modelo

n	éxitos	Chi2	p-valor
178	20	51,2	< 0,001

En la (fig. 57) se muestra que la supervivencia acumulada al final del periodo es del 95,7%

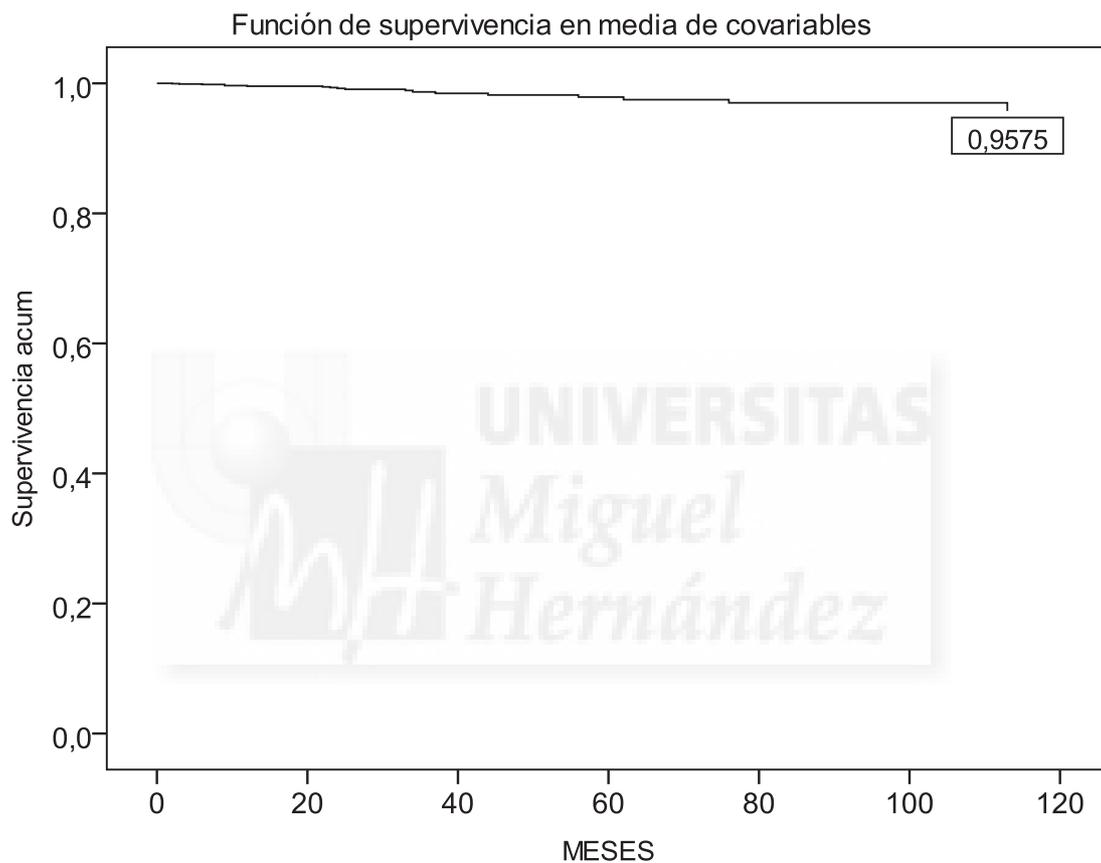


Fig. 57. Función de supervivencia para el modelo multivariante.



VI. DISCUSIÓN

1. Metodología. Limitaciones del estudio

Hemos desarrollado un estudio epidemiológico, retrospectivo de cohortes, con las limitaciones que ello conlleva, como son la ausencia de determinados datos en las historias de algunos pacientes y la falta de uniformidad en otros.

Se ha mantenido el criterio de selección de los pacientes, con confirmación histopatológica, bien por citología o por biopsia, realizando la búsqueda a partir de los casos presentes y confirmados en nuestros sistemas de registro, actuales y anteriores. Esto puede conllevar un sesgo y es que, pacientes que no desearan realizarse pruebas invasivas o aquéllos que debutaran con muy mal estado general y no se consideraran candidatos a completar los procedimientos diagnósticos, lógicamente no se han incluido en el estudio.

Gracias al análisis multivariante, hemos conseguido minimizar posibles variables de confusión, y también hemos obtenido el mejor modelo que nos discrimina la probabilidad de muerte y/o supervivencia producida por el melanoma. El modelo obtenido discrimina bien en algo más de un 70% y es muy significativo. Ello quiere decir que los pacientes con mayor estadiaje, mayor edad y varones tienen menos supervivencia. Lo más significativo del modelo obtenido es que podemos calcular cuántas veces más probabilidad tiene de morir un paciente en función de estas tres variables, así por cada cambio de estadiaje, la mortalidad se multiplica por 2, los varones multiplican su mortalidad con respecto a las mujeres por 1.4, y por cada año que se envejece, se multiplica la mortalidad por 1.2%.

Las diferencias en el análisis multivariante han alcanzado la significación estadística con respecto al sexo y la edad, quedando muy cerca de la significación en otras variables tal como la procedencia, la invasión linfovascular y perineural y los márgenes quirúrgicos, si se aumenta el tamaño de la muestra, habrían alcanzado ser significativos, ya que el error aleatorio disminuye al aumentar el tamaño de la muestra, y en el cálculo de las HR sus límites de confianza, aunque contenían el valor neutro, quedaron muy próximos al mismo.

2. ANALISIS DE LOS DATOS

2.1. Incidencia

En nuestro trabajo el mayor número de melanomas se diagnosticaron en los años 2010 y 2015, con un 12 y 10 % respectivamente. Se observa ligera disminución de la tasa de incidencia en el principio del periodo de observación con tendencia a estabilización posterior, excepto en el año 2010.

Nuestros resultados muestran una tasa de Incidencia del periodo completo 2005-2016 de 10.6 y 9.4 por 100.000 habitantes para hombres y mujeres respectivamente, siendo la diferencia no significativa.

Hemos cuantificado unas tasas de incidencia del 8, 12.3 y 11.3 por 100.000 habitantes entre los periodos 2005-2008, 2009-2012, 2013-2016 para varones y 9.9, 9.3 y 9.1 por 100.000 habitantes para mujeres, respectivamente. Se destaca ligera tendencia de aumento de las tasas en hombres y disminución de las mismas en mujeres, sin ser significativa.

Nuestras tasas son ligeramente superiores a las tasas publicadas por el Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III) (44) que las estimaban en 8,6 por 100.000 habitantes para ambos sexos y 8.3 y 9 por 100.000 habitantes para varones y mujeres respectivamente (44, 46).

Los datos obtenidos coinciden con los resultados de los datos de Registro Nacional de Melanoma Cutáneo de la AEDV (Academia Española de Dermatología y Venereología) recogidos entre los años 1997-2011, donde se observaba también cierta disminución y estabilización a partir de año 2005 (46).

Según nuestros resultados y los de RNMC se ha detenido el aumento de las tasas de incidencia observado durante los años anteriores a 2005-2006 mostrado en estudios anteriores, tal como el estudio mencionado anteriormente con 1026 pacientes diagnosticados por MMC durante el periodo 1988-2006 en el Hospital Universitario de Bellvitge de Barcelona, donde se ha mostrada marcado aumento de la incidencia con un número de casos anuales que se ha multiplicado por 6 desde 1988 (199).

En cuanto a las tasas de incidencia por sexo, en nuestro estudio la distribución por sexos fue 49 % varones y 51 % mujeres. Se ha mostrado una mayor incidencia en las mujeres durante los primeros años de nuestro estudio (2005-2009) con un cambio brusco de esta tendencia a favor de los varones a partir de 2010. Las tasas fueron 10,5 y 9,4 por 100.000 habitantes en varones y mujeres respectivamente.

En cuanto a distribución de las tasas por tres periodos de cuatro años, nuestros resultados muestran unas tasas de incidencia del 8, 12.3 y 11.3 por 100.000 habitantes entre los periodos 2005-2008, 2009-2012, 2013-2016 para varones y 9.9, 9.3 y 9.1 por 100.000 habitantes para mujeres respectivamente. Se destaca ligera tendencia en aumento de las tasas en hombres y disminución de las mismas en mujeres sin ser significativa.

Estos datos reflejan una alta tasa de incidencia por sexo en nuestra área en comparación con la situación nacional entre 1975-2006, según el Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III) (46, 44) que estima la tasa anual en España de 6,14 y 7,26 por 100.000 habitantes en varones y mujeres respectivamente. Esas tasas resultan también muy altas si las comparamos con las tasas disponibles de otras regiones en España durante los últimos años de los ochenta y principios de noventa. Los registros nacionales de cáncer de Zaragoza (54, 55) y Granada (56) han mostrado un aumento de la tasa de incidencia durante los años 1990-1994 de 4 y 5,4 en varones y mujeres respectivamente (47).

En un estudio que ha estimado la incidencia de cáncer en España durante el periodo 1993-1996 se ha mostrado una tasa estandarizada mundial en varones y mujeres de 2,4 y de 4,9 por 100.000 habitantes respectivamente (39, 199).

En cuanto a la incidencia a nivel europeo, podemos observar que nuestros resultados son parecidos a las tasas europeas en general. Esto se ve reflejado en varios registros y estudios entre los que cabe destacar los datos reflejados en la EUCAN 2012 para Europa que estimaba las tasas de incidencia en 11,1 para ambos sexos y 11,4 y 11 para varones y mujeres respectivamente.

Las tasas de incidencia en nuestra área son muy inferiores a las tasas de muchos países de centro y norte de Europa donde son muy altas. Las más altas en Europa están presentes en Suiza con 25,8, Noruega con 25,3, Países Bajos con 24,4, Dinamarca con 24,1 y Suecia con 23,9 por 100.000 habitantes. Sin embargo, las tasas en nuestra área son muy superiores a otros países europeos tal como Bulgaria, Rumanía, Chipre, Grecia, Moldavia con tasas de incidencia por 100.000 habitantes < 5 para ambos sexos.

Según la literatura, estos contrastes se explican por la exposición intermitente a la luz UV y el fenotipo cutáneo heterogéneo de la población europea. Además, las bajas tasas en varios países europeos también tienen relación con el retraso en la ejecución de los programas de prevención y la conciencia ciudadana de este problema.

En una revisión de la publicación *Cancer Incidence in Five Continents*, sobre la evolución de la incidencia de cáncer de piel en el período 1978–2002, se destaca el aumento progresivo de las tasas de incidencia de MC a nivel mundial entre los años 1978–2002. Las tasas más altas se han observado en Queensland, Australia, con tasa estandarizada de 41.1 por 100 000 en mujeres y 55.8 por 100000 habitantes en varones. El pico de la incidencia fue más alto en hombres en Australia. En Europa las tasas eran 19,6 y 18,6 en mujeres y varones respectivamente durante este periodo. Las tasas más altas se han observado en Suiza y Noruega (201).

En España en este periodo las tasas más altas se observaron en Tarragona con 8,7 y 6,6 en mujeres y varones respectivamente. Se ha observado una disminución de la incidencia en mujeres en el periodo 1998-2002 según varios registros nacionales a excepción de los registros de Cuenca, Albacete y Granada.

En un artículo titulado "Incidencia y mortalidad por cáncer en Navarra, 1998-2002. Evolución en los últimos 30 años," E. Ardanaz y col, observan que en Navarra el melanoma representa el 1,9 % y el 2,9% de las neoplasias malignas registrados en varones y mujeres, en el periodo entre 1998-2002 (48). Las tasas de incidencias en esta

región son de 6,6 y 7,5 por 100.000 habitantes en varones y mujeres respectivamente. La edad media al diagnóstico en los hombres fue de 60,6 y 54,8 años en varones y mujeres respectivamente. El 98% de los casos en hombres y el 98,6% en mujeres presentaron diagnóstico histopatológico. Nuestra región presenta unas tasas ligeramente superiores a las de España y semejantes a la Unión Europea, pero más baja que las de Estados Unidos. A nivel mundial existe gran variabilidad en las tasas. Las tasas de incidencia y mortalidad de ambos sexos aumentaron en los últimos años en Navarra. La incidencia ha aumentado igualmente en otros países de Europa y en otras comunidades autónomas (48).

Nuestra tasa de incidencia es aún mayor a la de región de Navarra y las tasas nacionales pero similares a las europeas, sin embargo, son menores que en el norte de Europa, EEUU y Australia. En la Comunidad Valenciana no disponemos de datos sobre la representación del melanoma en relación a las otras neoplasias malignas

Nuestro resultado presenta cierta estabilización con ligera variación entre el principio y el final del periodo de observacional. La ausencia de otros estudios que valoren esas tasas en nuestra área no nos permite valorar alguna tendencia o comparar las nuestras. Sin embargo y en relación a la disminución a nivel mundial de la tasa de incidencia, nosotros podemos decir que en nuestra área no se ha notado esta tendencia.

Nuestro estudio ofrece tasas de incidencia mucho mayor a las observadas en algunos estudios. Hay que destacar un estudio poblacional en Granada, en el periodo entre 1985-1992 con el objetivo de estudiar la incidencia y las características de 247 MMC, recogidos en el Registro del Cáncer de Granada. Se ha observado una tasa de incidencia ajustada por edad (población mundial) de 2.9 y 3.7 por 100.000 habitantes en varones y mujeres respectivamente, con una tendencia ascendente en ambos sexos durante el periodo de estudio (215).

Las tasas de incidencia observadas en nuestro estudio son parecidas a otros estudios poblacionales. Así, un estudio realizado en el sur de Alemania, con 1980 MMC entre los años 1976-2003, se aprecia un aumento de la incidencia por 100.000 habitantes de 3.4 a 10.3 en hombres y 4.3 a 13.3 en mujeres (146).

La mayoría de los autores de los artículos revisados están de acuerdo en que los programas de prevención primarias y secundarias son los causantes de este cambio de la tasa de la incidencia. Nosotros apoyamos esta opinión y sugerimos aumento de los programas de prevención en nuestra área con el objetivo de disminuir las tasas de la mortalidad.

En nuestra opinión se necesitan más estudios epidemiológicos que valoren esas tasas en resto de las áreas de salud de Alicante y la comunidad Valenciana.

Desde otro punto de vista, la presencia de nuestra comunidad autónoma de colonias de inmigrantes comunitarios del norte de Europa puede explicar en parte esas tasas tan altas. Nuestro estudio no ha incluido datos sobre la nacionalidad de los pacientes y por lo tanto se desconoce la magnitud de la influencia de este factor en esas tasas.

2.2 Mortalidad y supervivencia (globales y asociadas al melanoma)

Según nuestra revisión de la literatura, hemos notado que las bases de datos nacionales e internacionales y la mayoría de los artículos de casos y en poblaciones, ofrecen principalmente tasas de la mortalidad asociada al melanoma, pocos artículos ofrecen ambas tasas igual que nuestro estudio.

Nuestros resultados muestran una tasa de mortalidad asociada del periodo completo 2005-2016 de 1.3 por 100.000 habitantes para ambos sexos, siendo la diferencia no significativa. En el último periodo de nuestro estudio, de 2013-2016, las tasas eran del 2 y 2.2 para varones y mujeres respectivamente.

La tasa de mortalidad en nuestra población en el último periodo de nuestro estudio, de 2013-2016, es mayor a la nacional para ambos sexos, menor a la europea en varones y mayor en mujeres, según los datos ofrecidos por EUCAN 2012 donde se estima una tasa de mortalidad por el melanoma para ambos sexos del 1.5, siendo 1.8 y 1.2 para varones y mujeres respectivamente para España, siendo la europea 2.3 para ambos sexos, 2,8 y 1.8 para varones y mujeres respectivamente (40).

En España la incidencia de la mortalidad del melanoma cutáneo no ha cambiado a lo largo de los años, siendo siempre superior en varones (62). López-Abente y col., en un estudio de la tendencia de la mortalidad en España registra 686 muertes por MMC, en 1999, con tasas de mortalidad ajustadas por edad de 1,78 casos por 100.000 en hombres y 1,13 en mujeres, mientras que la incidencia estimada para 1997 fue de 7,89 en hombres y 5,56 en mujeres (62).

Estos datos se confirman en un estudio de la Incidencia y mortalidad por cáncer en Navarra entre los años 1975 y 1998, que ha mostrado un aumento del riesgo de mortalidad en mujeres del 33 %, mientras que en varones solo del 13 %. La tasa de mortalidad en varones sigue siendo superior a la de mortalidad en mujeres, con un porcentaje de cambio del 140 % en los varones y del 100 % en las mujeres entre los años 1973-1997 (48).

La tasa de la mortalidad no ha tenido las variaciones que ha tenido la tasa de incidencia. Así, en poblaciones con mayor tasa de incidencia, como son Australia, EEUU y países del norte y occidente de Europa, se ha observado una disminución de la tasa de la mortalidad (9, 26, 31). Últimamente, en algunos países del norte de Europa, se ha observado una disminución de la tasa de la incidencia, especialmente en jóvenes (9).

En cuanto a la relación de la mortalidad con la edad, nuestros resultados han mostrado un aumento de la mortalidad con la edad, sin ser significativos. Estos datos se deben en primer lugar, al número reducido de fallecidos por melanoma durante el periodo de observación (27 fallecidos), esta última se debe a varios factores tal como un diagnóstico más precoz y la resección de los melanomas finos. Este fenómeno fue más evidente en Australia, EEUU y el norte de Europa y se observa también en nuestros resultados.

En comparación con otros estudios poblacionales revisados, hemos observado que nuestro estudio ofrece tasas de supervivencia global del 78,4% y asociada del 84%, mejores a las descritas en varios estudios. Así, un estudio poblacional realizado entre los

años 1976-1994 en Stockholm-Gotlanden, Suecia (202), con 756 MC, describe una tasa de supervivencia asociada del 77%. También, otro estudio de tipo retrospectivo realizado en Rochester, Minnesota, que incluye 107 pacientes con MMC entre el periodo de 1950-1985 (205), describe una tasa de supervivencia global del 72%.

Nuestras tasas de mortalidad asociada han sido inferiores a varios estudios de casos. Uno de ellos, un estudio retrospectivo entre el periodo de enero de 2007- 2012 con cuarenta y tres pacientes tailandeses en el Hospital de Ramathibodi, describe una tasa de supervivencia asociada a los 5 años del 38.3% (203). Un estudio prospectivo en Suecia, estudia la incidencia, supervivencia global y asociada, en el periodo de 1990-1999, en 6191 pacientes con MMC en estadio I y II, describe una tasa de supervivencia asociada del 90,4% (148).

Otros trabajos observan unas tasas de mortalidad asociada parecidas a los nuestros para todo el periodo, como los descritos en un estudio poblacional realizado en el sur de Alemania con 1980 MMC, entre los años 1976-2003 (146). Sin embargo, al contrario que en este trabajo, en nuestro estudio hemos observado unas tendencias en aumento en hombres y mujeres, siendo el resultado significativo en las mujeres. Otro estudio realizado con 8830 pacientes con MMC en Escocia, durante el periodo de 1979-1998, (23) presenta también tasas de mortalidad asociada parecidas a las nuestras.

Los resultados de nuestro análisis de la mortalidad asociada, también son parecidos a los observados en otros estudios de casos. Hay que destacar el mayor estudio realizado para validar la clasificación TNM, con 27000 pacientes (8). También se aprecian resultados similares en un estudio con 259 pacientes, en el que estudian 9 factores pronósticos del MMC, con un seguimiento medio de 12 años (128).

Nuestro estudio presenta aumento de las tasas de mortalidad global para ambos sexos y asociada para hombres, sin ser significativo. Sin embargo, el aumento de las tasas de mortalidad asociada ha sido significativo para las mujeres. Estos datos son contrarios a los observados en un estudio poblacional realizado en Suecia, que incluye 552 pacientes con MMC, entre los años 1960-1984, en el que se describe una mayor tasa de mortalidad en varones (136).

Durante la revisión de la literatura hemos encontrado pocos estudios poblacionales y de casos donde se ha estudiado la mortalidad global. En un estudio prospectivo, en Suecia (148) durante el periodo de 1990-1999 en 6191 pacientes con MMC en estadio I y II, con el objetivo de estudiar la incidencia, supervivencia global y asociada, observaron una mejoría en las tasas de supervivencia global, de un 80,5% en este periodo, en comparación con periodos anteriores, con resultados más relevantes en jóvenes. En su opinión este cambio se debe a la conciencia ciudadana y de los profesionales médicos de este problema. Nuestras tasas de mortalidad global han sido superiores a este estudio.

También, nosotros tuvimos tasas de supervivencia global superiores a las descritas en un estudio con 259 pacientes con un seguimiento medio de 12 años (128).

Sin embargo, nuestros datos de supervivencia global son similares a otros estudios como uno de Minnesota, con 107 pacientes de MMC, entre el periodo de 1950-1985 (205) y otro estudio poblacional en Stockholm-Gotland, en Suecia con 756 MC, realizado entre los años 1976-1994 (202).

Tras la revisión de la literatura, hemos observado que las tendencias actuales en la epidemiología del melanoma son el aumento de la incidencia, estabilización de la mortalidad y la persistencia de los melanomas gruesos, predominantemente en varones > 60 años. Nuestros resultados coinciden con estos datos. Sin embargo, se necesitan más estudios de este tipo para poder estimar las tasas de mortalidad con mayor certeza.

2.3. Análisis de Factores

2.3.1 Edad

La edad media de los pacientes era de 62.26 años, siendo la media para los hombres de 64.01 años y de 60.58 años para las mujeres. La edad mínima era 21 años y la máxima 104 años. Varios estudios han mostrado resultados parecidos (201, 202). Sin embargo, la edad media en otros estudios era menos de 60 años (46, 203). El 13.6% de nuestros pacientes eran menores de 45 años, el 38.8 % tenían entre 45 a 64 años, el 21.8 % tenían entre 65 a 74 años y en el 25.7% eran mayores de 74 años. La mayoría de nuestros pacientes, el 86.4% eran mayores de 45 años, con un 47.5% de mayores de 65 años y 25 % mayores de 74 años, confirmando los datos recogidos en la literatura que citan el aumento del riesgo del melanoma con el aumento de la edad. Además, nuestros resultados han mostrado empeoramiento de las tasas de supervivencia global y específica, esta última sin ser significativa, con el aumento de la edad, siendo la supervivencia global 92.9% para los pacientes menores de 45 años, disminuyendo hasta el 50.9% para mayores de 74 años.

El análisis de regresión de Cox ha mostrado que la edad de los pacientes con melanoma es un factor importante de riesgo de mortalidad global, aumentando progresivamente a partir de 65 años con riesgo muy significativo a partir de los 74 años, aunque no fue estadísticamente significativo para la mortalidad asociada. Resultados significativos parecidos se han observado en varios estudios (61, 146, 147, 150-154, 201, 203, 204, 205).

La edad avanzada se asocia con rasgos histopatológicos más agresivos como un mayor grosor y la ulceración, al igual que han mostrado otros estudios (150-153). Resultados similares se observan en un estudio con 442 pacientes con MMC en estadio I y II, en el que los pacientes mayores de 65 años tenían peor pronóstico en comparación con pacientes jóvenes, siendo la edad avanzada un factor pronóstico independiente de la supervivencia global (156).

En un trabajo con 17.600 pacientes que se ha realizado con el objetivo de revisar y validar la clasificación TNM, se hace referencia a la supervivencia por grupos de edad, tomando como datos censurados los pacientes perdidos o los fallecidos por otra causa. Los pacientes menores de 40 años presentaban una supervivencia superior al 77% a los 10 años, con una tendencia a disminuir con cada década, con una supervivencia del 69% en los pacientes de la sexta década de vida, 63% en los pacientes de la séptima década y 56% en los pacientes de la octava década. Los ancianos mayores de 80 años han presentado un 43% de supervivencia en el mismo periodo (124).

El aumento de la tasa de mortalidad con la edad según varios autores, se debe a una mejor protección ante la exposición solar entre los jóvenes en las últimas décadas.

Autier y Doré en un estudio publicado en 1998 (93) explican que este aumento en personas mayores de edad se debe a una mayor exposición al sol durante su infancia.

2.3.2 Sexo

El 51% de los pacientes incluidos en nuestro estudio eran mujeres y el 49% eran varones. Un dato parecido a la mayoría de los estudios revisados. En un estudio realizado en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón en Madrid durante el periodo 1994-2003 con 552 pacientes diagnosticados de MMC, la proporción de las mujeres superaron ligeramente a los hombres con 56,2% y 43,8% respectivamente (43). En otro estudio realizado en Suecia, en el periodo entre 1990 y 1999 con 12,533 MMC, la relación entre varones y mujeres era de 0.97 (148). Datos parecidos se han visto en el estudio realizado por el RNMC en el periodo 1997-2011 con 10.741 casos de MMC. En este estudio el 56,5% incluidos eran mujeres y el 43,5% varones. Se desconocía el sexo en 1,5% de los casos (46).

En nuestro trabajo, según el análisis de los riesgos estimados por regresión de Cox, las mujeres han tenido más riesgo de mortalidad por melanoma que los hombres. En la mayoría de los artículos revisados, el sexo fue un factor de riesgo y a diferencia de nuestros resultados, el sexo masculino fue el factor de riesgo (146, 205, 206, 207). Este resultado se confirma en los análisis de la supervivencia observados en otros artículos de la literatura revisada, donde las mujeres tenían mejores tasas de supervivencia que los hombres (48, 61, 63, 67, 145, 146, 147).

En cuanto a la relación entre el sexo y la localización, se observaba en la mayoría de los estudios revisados que la localización en tronco es más frecuente en hombres y la localización en extremidades inferiores es más frecuente en mujeres (57, 91, 203).

2.3.3 Procedencia:

La mayor incidencia de melanoma ha sido en las localidades de Elda, Villena y Novelda con 32, 18.4 y 15 % de los casos respectivamente. La menor incidencia se observaba en Salinas, Beneixama, Algueña y Cañada con 1-2% de los casos.

2.3.4 Tipo histológico

Se conocen cuatro tipos histopatológicos básicos del MMC según la clasificación de Clark: Melanoma de extensión superficial, Melanoma sobre lentigo maligno, Melanoma nodular y melanoma Lentiginoso acral. Esta clasificación se basa en la presencia o no de fase previa de crecimiento radial (el MN carece de ella), y en caso de tenerla se diferencian en función del componente intraepidérmico: pagetoide en MES y lentiginoso MLM y MLA. Sin embargo, el pronóstico del MMC se relaciona, más con el grosor de la lesión (índice de Breslow) que con el tipo histológico, por lo tanto, el tipo histológico no puede ser evaluado como factor pronóstico independiente.

Según nuestro análisis, el tipo histológico más frecuente del MMC ha sido el de extensión superficial con un 51,4% de los casos, seguido por el tipo nodular con 32% y LMM de 11%. El MLA es el tipo menos frecuente con solo el 4,9 % de los casos. Además, nuestros resultados muestran que las mejores tasas de supervivencia global y asociada durante el periodo de estudio han sido 87% y 97,9%, respectivamente para el tipo MES, 77 y 95,5% respectivamente para el LMM. Las peores tasas han sido para los

melanomas extra cutáneos con 60 y 70% respectivamente y los tipos MN y MLA en conjunto con 63.8% y 73.9 % respectivamente. El análisis de valores P estimados por la prueba de Log-Rank en la mortalidad por melanoma muestran una menor supervivencia en MMC de tipo nodular y LA y melanomas extra cutáneos.

Datos parecidos a los nuestros figuran en la literatura con frecuencia. En un estudio de tipo retrospectivo realizado en Rochester, Minnesota, con 107 pacientes con MMC entre el periodo de 1950-1985, se ha visto que el tipo histológico más frecuente era el de extensión superficial (61%), siendo el tipo histológico un factor de riesgo estadísticamente significativo para la supervivencia. Otros estudios han mostrado resultados parecidos (46, 146, 205, 207).

Sin embargo, estudios realizados en población asiática muestran datos diferentes. En un estudio que se realizó con 43 pacientes tailandeses en el Hospital de Ramathibodi en Tailandia, se ha mostrado que el melanoma lentiginoso acral (MLA) fue el tipo más común con 76.7%, y una supervivencia asociada a los 5 años del 38.3%, siendo el tipo histológico MLA un factor independiente de mal pronóstico en el análisis multivariante (203).

Desde otro punto de vista, muchos autores ven poco útil tomar el subtipo histológico como factor pronóstico y no ven utilidad pronóstica más allá de la que se produce por la propia localización del melanoma (158, 159).

2.3.5 Nivel de Clark

El nivel de Clark es una medida del nivel de invasión del MMC en estadio patológico T1, que ha sido de gran valor pronóstico hasta la publicación de la última revisión de la TNM de 2009. Estudios anteriores a esta fecha han mostrado su valor pronóstico (101, 146, 122, 203, 204, 209). Sin embargo, este índice ha ido perdiendo valor pronóstico con el tiempo, y aumentado el valor el pronóstico del grosor de la invasión (índice de Breslow) (209) de tal manera que el nivel de Clark ha dejado de existir en la nueva calificación de TNM (8, 101, 202). Los estudios realizados confirman este hallazgo, reemplazando el nivel de Clark por la ulceración en el estadio patológico T1 del MMC.

Nuestros resultados han mostrado que el 76.2% de los melanomas en estadio patológico T1 tenían un nivel de Clark < III, estadio T1a en la última TNM. Un 6.2 % tenían un nivel IV de Clark, pasando de T1a a T1b, con un manejo clínico y pronóstico diferente. Sin embargo, en nuestro estudio no se han mostrado datos significativos de este índice en cuanto a la supervivencia y al pronóstico.

2.3.6 Índice de Breslow

El índice de Breslow es el factor pronóstico independiente más importante en el estadio I y II del MMC (8). El valor pronóstico del índice Breslow se interpreta por su relación con la masa tumoral. Este índice se ha considerado uno de los factores pronósticos más relevantes según varios estudios (124, 149, 158, 159, 204, 206, 207).

Además, este índice tiene una relación negativa con la supervivencia asociada. La supervivencia a los 5 años en pacientes con MMC sin ulceración es: para Breslow ≤ 1 mm 95%, 1.01–2 mm 89%, 2.01–4 mm 79% y > 4 mm 67%. Para pacientes con

ulceración la tasa de supervivencia a 5 años es: para Breslow ≤ 1 mm 91%, 1.01 –2 mm 77%, 2.01 –4 mm 63% y > 4 mm 45% (118, 119).

Nuestro estudio ofrece tasas de mortalidad global, con una supervivencia acumulada al final del periodo de estudio del 90.6, 91.2, 65.4 y 44,7 % respectivamente, para los cuatro niveles. Tasas de mortalidad asociada con una supervivencia acumulada al final del periodo de estudio del 98, 100, 80 y 63 % respectivamente para los cuatro niveles.

Las tasas de supervivencia asociada observadas en nuestro trabajo son parecidas a las obtenidas en la última revisión de la clasificación de ACJJ del melanoma. En este estudio, la supervivencia a los 10 años sin relación con la ulceración fue 92, 80, 63 y 50% para sus cuatro categorías ≤ 1 , 1-2, 2-4 y > 4 mm (8). Estos datos son parecidos los nuestros a excepción de los de la segunda categoría, donde nuestro estudio ofrece mejores resultados. Este hallazgo se debe a la ausencia de fallecidos en esta categoría en nuestro estudio, probablemente por el número reducido de los casos.

Según el análisis del RNMC, los melanomas finos ≤ 1 mm de grosor son los más frecuentes (50,1%), seguidos por melanomas con índices de Breslow entre 1,01-2 mm (21,3%), melanomas con índice de Breslow de 2,01-4 mm (16,6%) y por melanomas con grosor > 4 mm (12%) (46).

Nuestros datos son parecidos a los de RNMC en cuanto al porcentaje de melanomas finos 46.4%, (%), seguidos por melanomas con índices de Breslow entre 1,01-2 mm (18,6%), y por melanomas con índices de Breslow entre 2,01-4 mm (14.4%). Sin embargo, en nuestra área los melanomas > 4 mm (20.8%) ocupan el segundo lugar, mientras en el análisis del RNMC esos melanomas ocupan el cuarto lugar y suponen sólo el 12% de todos los MMC (46). En nuestro estudio los melanomas gruesas > 4 mm. han causado la muerte del 36.8 % de los fallecidos por melanomas.

2.3.7 Ulceración

No toda pérdida completa o parcial del epitelio de superficie se debe considerar como ulceración. Para ello, y debido a la importancia clínica y pronóstica de esta característica, se establecieron varios criterios imprescindibles para la ulceración del MMC, estos son los siguientes:

1. La pérdida significativa de todo el espesor de la epidermis incluyendo la pérdida de la capa cornea y la membrana basal.
2. Evidencia de cambios reactivos (depósito de fibrina o neutrófilos).
3. Adelgazamiento, borramiento o hiperplasia reactiva del epitelio adyacente (123).

En nuestro estudio, el 24.2 % de los melanomas presentaron ulceración completa de la epidermis en el momento del diagnóstico, estando la epidermis intacta en el 75.8% de los casos.

En cuanto a la supervivencia global y asociada, nuestros resultados muestran marcada diferencia entre melanomas no ulcerados con tasa del 85.5 y 96.4 respectivamente, en comparación con 54.5 y 63.6% para los melanomas ulcerados, respectivamente. El análisis de los riesgos estimados por regresión de Cox muestra que los pacientes con

melanomas ulcerados tienen 5,5 veces más riesgo de muerte que los que no tienen ulceración.

Nuestros datos son parecidos a los observados en varios estudios, destacando las dos últimas revisiones de la TNM, publicados en 2001 y 2009 (8, 124).

A pesar de que este factor es un predictor independiente de supervivencia, se ha observado que la ulceración aumenta con el aumento del grosor del tumor. Los melanomas finos < 1mm presentaban 6% de ulceración mientras que los gruesos >4 mm un 63%. Además, se ha observado que la supervivencia de los melanomas ulcerados con un nivel de Breslow concreto, era similar al del siguiente nivel sin ulceración (124). Estos datos se confirman en la versión final de la clasificación TNM en 2009 (*AJCC Melanoma Staging and Classification*). Charles M Balch y col, han mostrado que la presencia de ulceración disminuye la supervivencia en estadios iniciales siendo similar en estadios más avanzados, con una supervivencia a los 5 años del 79% para MMC T3a (no ulcerado) y 82% para MMC T2b (ulcerado), ambos en estadio clínico IIA. Los MMC T4a (no ulcerado) tenían supervivencia a los 5 años del 71%, similar a los melanomas en estadio T3b (ulcerados) con tasas del 68%; ambos en estadio IIB. Los melanomas en estadio T4b (ulcerados) en estadio clínico IIC han tenido tasas de supervivencia a los 5 años del 53% (8).

Otros estudios (124, 146, 148, 203, 204, 210, 211) confirman la ulceración como uno de los factores de pronóstico más importante, siendo los resultados estadísticamente significativos. En pocos estudios se han visto resultados diferentes. Entre ellos, un estudio poblacional en Estocolmo Gotland en Suecia con 756 MC de localización en cabeza y cuello, en estadio clínico I y II, que ha mostrado que la ulceración no era un factor pronóstico independiente (202).

En cuanto a la relación de la ulceración con el estadio clínico, se ha visto que la presencia de ulceración del tumor primario es uno de los factores pronósticos del estadio III (8).

En cuanto a la relación de la ulceración con los tipos histológicos, se ha visto que la ulceración no es un hallazgo común en el melanoma desmoplásico, mientras en los MN y MLA es frecuente (24).

2.3.8 Localización

La localización más frecuente de los melanomas en nuestro estudio estaba en tronco y hombro con 45.4 %, seguidos por extremidades con 32.7% de los casos. Los melanomas de ojo y mucosa han sido las localizaciones menos frecuentes con un 2% cada uno. Los melanomas metastásicos de tumor primario desconocido eran 4.9%.

Datos similares se han obtenido en un estudio realizado en Suecia en el periodo entre 1990 y 1999, que incluía 12,533 MMC. La localización más frecuente del melanoma fue en tronco con el 43.3%, seguida por extremidades, el 42,9%, cabeza, el 13.4% y otros sitios, el 2% (148). Sin embargo, otros estudios han mostrado datos diferentes a los nuestros. Así, en un estudio ofrecido por el RNMC, la localización más frecuente del melanoma fue en extremidades, 41,4%, seguido de tronco, con 37,1%, cabeza, 20,8% y mucosas, 0,7% (46). En otro estudio realizado en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón en Madrid durante el periodo 1994-2003, con 552 pacientes

diagnosticados de MMC, la localización más frecuente fue también en extremidades, un 40,8%, seguida por tronco, 38%, cabeza, 18.5% y los casos de tumor primario desconocido, un 2% y los casos con ausencia de datos, un 0.7% (43).

En cuanto a la supervivencia global y asociada hemos observado mejores resultados en MMC de localización en tronco y extremidades, con una diferencia significativa entre los MMC de localización en cabeza y cuello y los melanomas extra cutáneos. La supervivencia global para melanomas extracutáneos al final del periodo del estudio era del 60%. En el análisis de riesgos estimados por regresión de Cox, la localización se asociaba significativamente con la mortalidad por melanoma. Nuestros datos son parecidos a varios estudios (146, 205, 207, 210). Sin embargo, la localización anatómica ha mostrado ser un factor pronóstico menos importante según un estudio (124).

Varios autores, entre ellos Samuel R. Fisher y Peter Gillgren y col. (202, 212) consideran que en el área de cabeza y cuello, el MMC presenta características diferentes de otras localizaciones (212). En un estudio retrospectivo con 496 MMC, localizados en cabeza y cuello, se ha observado mayor supervivencia específica a los 10 años en comparación con estudios anteriores. Además, ha encontrado que el grosor de la invasión es el factor pronóstico más importante y el único significativo desde el punto de vista estadístico y que el margen quirúrgico libre, a menos de 10 mm no afecta al pronóstico (202).

2.3.9 Mitosis

El índice mitótico es un reflejo de la proliferación tumoral. Es el número de mitosis por mm² en el área de la dermis con el mayor número de figuras mitóticas, “hot spot” (121). El 30.1 % de los MMC en nuestro trabajo tenían un índice mitótico ≤ 1 , mientras el resto tenían > 1 . El 25.6 % tenían un índice > 3 .

Un índice mitótico < 1 ha mostrado una supervivencia global del 85.5%, sin ser el resultado significativo. Sin embargo, la supervivencia en pacientes con un índice 1-3 y > 3 ha sido del 84 y 61.7 % respectivamente. Los índices de mitosis mayores de 1 y mayores de 3 se asociaban en nuestro estudio con una mayor incidencia de mortalidad, peor pronóstico y menor supervivencia asociada al melanoma, siendo el resultado significativo. La supervivencia asociada fue del 98.2 y 85.2% para los pacientes con melanomas con índice mitótico ≤ 1 y >1 respectivamente. Mientras que para los melanomas con un índice mitótico 1-3 y >3 las tasas de supervivencia asociada eran de 90.1 y 76.6% respectivamente.

Resultados parecidos se han visto en el estudio previo a la séptima edición (2009) del *AJCC Melanoma Staging and Classification* (8), donde el índice mitótico ha sido considerado como el segundo factor pronóstico más importante en estadio I en el lugar de la ulceración.

También, datos similares a los nuestros se observan en varios estudios. Entre ellos, un estudio con 43 pacientes tailandeses en el Hospital de Ramathibodi (203), donde se ha mostrado que un índice mitótico > 3 es un factor de mal pronóstico. Otro estudio con 259 pacientes, también ha revelado datos parecidos a los nuestros con una tasa de supervivencia global del 61%, en melanomas con índice mitótico de 1-6/1 mm² (128). También, el estudio realizado en el hospital sirio- libanes de San Paulo en Brasil (211),

ha mostrado que la presencia de > 4 figuras de mitosis/1mm es uno de los factores independientes de mal pronóstico.

2.3.10 Invasión linfovascular, perinueral y satelitosis microscópica

La invasión linfovascular, perinueral y la satelitosis microscópica se evidenciaron en el 6, 2.7 y 3.9 % de los melanomas diagnosticados. Debido al número limitado de casos que han presentado estas características no se ha podido realizar estudio estadístico sobre mortalidad. Sin embargo, muchos estudios han mostrado que la invasión linfovascular (133, 134), perinueral (140) y la satelitosis microscópica (141) son factores independientes de mal pronóstico.

2.3.11 Ganglio Centinela

La BSGC, que evalúa el estado de los ganglios linfáticos regionales (164) se considera una técnica apropiada para los pacientes en estadio clínico IB-IIA con ganglios linfáticos negativos en la palpación y en la sonografía. La importancia de la BSGC reside también en su subclasificación según la carga tumoral (micrometástasis vs macrometástasis) con una diferencia notable en las tasas de supervivencia. Los pacientes con microsateletosis (N2c) tienen una supervivencia a los 5 y 10 años del 69% y 52%, respectivamente, mientras los que tienen metástasis ganglionar y macrosateletosis (N3) presentan peores tasas de supervivencia con 46% y 33%, respectivamente (8).

Nuestros resultados muestran que las mejores tasas de supervivencia global eran en pacientes en los cuales no se ha realizado este procedimiento por tener melanomas en estadio T1A y suponen el 50%, seguidos por los pacientes en los cuales se ha realizado este procedimiento, que son el 25% y por último en los no se ha realizado este procedimiento por estar en estadios avanzados, 25% con tasas del 91.5, 89.4 y 42.6% respectivamente. En cuanto a la supervivencia asociada, las tasas eran del 98.9, 93.6 y 63.8 % respectivamente.

Datos parecidos se han mostrado en varios estudios multicentricos, donde se ha observado una relación entre el estado del ganglio centinela, GC y la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global (69, 164). La realización de BSGC y linfadenectomía radical, LAR en pacientes con GC positivo aumenta la supervivencia libre de enfermedad sin afectar la supervivencia global (165).

Otro estudio (101) describe una supervivencia del 63%, a los 10 años en pacientes con metástasis ganglionares microscópicas, en comparación con un 47% para las metástasis macroscópicas. Nuestros informes no ofrecen datos sobre esta subclasificación

Cabe recordar que un resultado positivo conlleva a un tratamiento adyuvante con interferón alfa a dosis altas (20×10^6 U por vía intravenosa/día durante una fase de inducción de 1 mes, seguido de 10×10^6 U por vía subcutánea tres veces a la semana durante 48 semanas) (69).

2.3.12 Estadío clínico

En nuestro análisis, la mayoría de pacientes se encontraban con enfermedad localizada, estadio I-II (90.7%), mientras que un 4.4 % de los pacientes se presentaron con metástasis regionales y el 4.9% con metástasis a distancia.

En cuanto a la supervivencia global y específica, las mejores tasas se han dado en los pacientes en estadio I, con 90.9 y 98,3%, respectivamente, seguida por los casos en estadio II con 60.6% y 93,6%, respectivamente. Por último, los pacientes en estadio III y IV en conjunto han tenido la peor tasa con el 31.6 y 63,8 % respectivamente.

Nuestros datos son parecidos a los ofrecidos en varios estudios. El más importante de ellos es el análisis de la AJCC con 27.000 pacientes (8) en estadio I y II, que estima una supervivencia asociada a los 10 y 5 años del 97 y 93% en estadio patológico T1a, llegando a ser 53 y 39% en estadio T4b. Es decir, varía entre 93% en estadio clínico IA y el 39% en estadio IIC. Mientras que la supervivencia a los 5 años en estadio III varía entre 70% en T1-4N1aM0 y 39% en T1-4N3M0. En estadio IV, La supervivencia a un año era del 62% para M1a, 53% para M1b, y 33% para M1c. Resultados parecidos se han visto en otros estudios (146, 207).

También, en el análisis de valores P estimados por la prueba de Log-Rank, los estadios clínicos III y IV se han asociado con la disminución de la supervivencia global y asociada en comparación con los estadios I y II, con diferencias significativas entre los tres.

En nuestro trabajo, según el análisis de los riesgos estimados por regresión de Cox, hemos observado que el estadio clínico es un factor importante en el riesgo de muerte global y asociada en pacientes con melanoma, siendo el resultado significativo.

En cuanto a la relación de los estadios clínicos con los otros factores de riesgo, se puede resumir que en estadio I-II, los factores pronóstico más importantes son: el índice de Breslow, índice mitótico y la presencia de ulceración. Mientras en estadio III son: número de los ganglios metastásicos, la carga tumoral, la presencia de ulceración del tumor primario y el índice de Breslow. Por último, para el estadio IV, la localización de las metástasis y el nivel del LDH son los factores pronósticos más importantes (8).

2.3.13 Estado del paciente

En nuestro estudio el 75.7% de los pacientes estaban vivos al final del periodo de seguimiento mientras que el 24.3% habían fallecido. No hemos encontrado datos parecidos en la literatura revisada.

2.3.14 Causa de Muerte

En nuestro estudio, el melanoma ha sido la causa de la muerte del 54% de los pacientes mientras que, el 46% restantes han fallecido por otras causas ajenas al melanoma. La literatura revisada no ofrece datos parecidos.

2.3.15 Adyuvancia

El tratamiento adyuvante con dosis altas de interferón alfa (IFN alfa) está siendo utilizado en nuestro hospital en MMC en estadios clínico II y III.

El 19.6 % de los pacientes incluidos en nuestro estudio han recibido tratamiento adyuvante tras el diagnóstico, mientras que en el 80.4 % no estaba indicado o se desestimaba por el estado general o la edad avanzada del paciente.

La terapia con este agente ha mostrado mejorar la supervivencia libre de enfermedad con un efecto limitado sobre la supervivencia global (181). Solo en 4 de los 14 ensayos clínicos randomizados se ha visto mejoría en la supervivencia global en pacientes tratados con tratamiento adyuvante con IFN alfa (213).

En cuanto a la dosis de IFN alfa, un estudio prospectivo randomizado, *three arms, intergroup*, realizado en el departamento de Patología de la universidad de Pittsburgh en EEUU ha mostrado un beneficio de altas dosis de IFN alfa-2b (HDI), relacionado con el periodo libre de enfermedad, que resultó dosis dependiente y significativa para HDI, con el análisis multivariable Cox.

2.3.16 Resección

Los márgenes quirúrgicos recomendados en la literatura y basados en el índice de Breslow son 0.5, 1 y 2 cm para melanomas in situ, < 2 mm y \geq de 2 mm de grosor (174).

Estos márgenes han sido validados en varios estudios en comparación con otros mayores, sin encontrar una diferencia estadística relevante en cuanto a la supervivencia y la recidiva local (174, 175). También, P Gillgren y col han mostrado, en un estudio publicado en 2000 sobre los MMC de localización en cabeza y cuello, que un margen quirúrgico libre menos de 10 mm no afecta el pronóstico (214).

En nuestro estudio la resección completa del melanoma ha sido posible en el 94.8%, en el 5.2% no se ha realizado la extirpación quirúrgica por el estado general del paciente o por debutar en estadio clínico avanzado. No hemos encontrado datos parecidas en la literatura revisada.



CONCLUSIONES

Conclusiones

1. La tasa de incidencia ajustada por edad del melanoma en el departamento de salud de Elda en los últimos 12 años es alta, superior a la nacional e inferior a la europea.
2. La tasa de mortalidad por melanoma en el departamento de salud de Elda en los últimos 12 años es superior a la nacional e inferior a la europea en varones y superior en mujeres, con una tendencia significativa en aumento de la mortalidad por melanoma en mujeres.
3. La edad de los pacientes con melanoma en el departamento de salud de Elda, en los últimos 12 años, fue un factor importante de riesgo de mortalidad global, aumentando progresivamente a partir de los 65 años, con riesgo muy significativo a partir de los 74 años.
4. El estadio clínico, el sexo femenino y la ulceración se consideran factores de riesgo para la mortalidad por melanoma.
5. Los factores histopatológicos de riesgo del melanoma maligno cutáneo, estudiados en nuestro estudio, coinciden con los observados en la literatura.
6. El número de melanomas extracutáneos en el área de salud de Elda es de un 10%, superior a la descrita en la literatura, que es del (5%).



REFERENCIAS

1. On S, Tumors S. Malignant Melanoma in the 21st Century, Part 1: Epidemiology, Risk Factors, Screening, Prevention, and Diagnosis. 2007;82(March).
2. Brito PB, Ao FF, Staubyn A. Brito-2008. *Math Sci.* 2008;(January):1–10.
3. Goldgeier MH, Klein LE, Klein-Angerer S, Moellmann G, Nordlund JJ. The Distribution of Melanocytes in the Leptomeninges of the Human Brain. *J Invest Dermatol* [Internet]. 1984 Mar [cited 2017 Mar 2];82(3):235–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15433305>
4. Yajima I, Larue L. The location of heart melanocytes is specified and the level of pigmentation in the heart may correlate with coat color. *Pigment Cell Melanoma Res* [Internet]. 2008 Aug [cited 2017 Mar 2];21(4):471–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18627529>
5. Bandarchi B, Ma L, Navab R, Seth A, Rasty G. From melanocyte to metastatic malignant melanoma. *Dermatol Res Pract.* 2010;2010(1).
6. Alonso CE, Salerni GE. Breve historia del melanoma. De Hipócrates a Handley Brief history of melanoma. From Hipocrates to Handley. *Med Cutan Iber Lat Am* [Internet]. 2016 [cited 2017 Apr 1];44(1):64–7. Available from: www.medigraphic.com/medicinacutanea
7. Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol.* 2014;170(1):11–9.
8. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6199–206.
9. De Vries E, Bray FI, Coebergh JWW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: Rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* [Internet]. 2003 Oct 20 [cited 2017 Mar 3];107(1):119–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12925966>
10. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer Statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006;56:106–30.
11. Silvers DN. Focus on Melanoma. *J Dermatol Surg Oncol.* 1976;2(2):108–10.
12. Lens MB, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol.* 2004;150(2):179–85.
13. MacLennan R, Green AC, McLeod GR, Martin NG. Increasing incidence of cutaneous melanoma in Queensland, Australia. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1992 Sep 16 [cited 2017 Apr 13];84(18):1427–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1512795>
14. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Vijver MJ van de. World Health Organization Classification of Tumours. 2012;
15. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* [Internet]. 2001 Oct 15 [cited 2017 Mar 2];94(2):153–6.

Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.1440>

16. Globocan 2012 - Home [Internet]. [cited 2017 Apr 13]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
17. Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schüz J, Zeeb H, Greinert R, Breitbart EW, et al. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953-2008-are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer* [Internet]. 2013 Jan 15 [cited 2017 Apr 13];132(2):385–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22532371>
18. Akushevich I, Kravchenko J, Ukraintseva S, Arbeev K, Yashin AI. Time trends of incidence of age-associated diseases in the US elderly population: medicare-based analysis. *Age Ageing* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2017 Apr 13];42(4):494–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23482353>
19. Bulliard JL, Cox B. Cutaneous malignant melanoma in New Zealand: trends by anatomical site, 1969-1993. *Int J Epidemiol.* 2000;29(3):416–23.
20. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* [Internet]. 2002;417(6892):949–54. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature00766>
21. Chen YT, Zheng T, Holford TR, Berwick M, Dubrow R. Malignant melanoma incidence in Connecticut (United States): time trends and age-period-cohort modeling by anatomic site. *Cancer Causes Control* [Internet]. 1994 Jul [cited 2017 Mar 2];5(4):341–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8080946>
22. Hemminki K, Zhang H, Czene K. Incidence trends and familial risks in invasive and in situ cutaneous melanoma by sun-exposed body sites. *Int J Cancer.* 2003;104(6):764–71.
23. MacKie RM, Bray CA, Hole DJ, Morris A, Nicolson M, Evans A, et al. Incidence of and survival from malignant melanoma in Scotland: An epidemiological study. *Lancet.* 2002;360(9333):587–91.
24. Jemal A, Devesa SS, Hartge P, Tucker MA. Recent trends in cutaneous melanoma incidence among whites in the United States. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2001 May 2 [cited 2017 Mar 2];93(9):678–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11333289>
25. De Vries E, Bray FI, Coebergh JWW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: Rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer.* 2003;107(1):119–26.
26. Cohn-cedermark G, Månsson-brahme E, Rutqvist LE, Ph D, Larsson O, Ph D, et al. Sweden , 1970 – 1996. 1996;348–55.
27. Abarca JF, Casiccia CC. Skin cancer and ultraviolet-B radiation under the Antarctic ozone hole: southern Chile, 1987-2000. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* [Internet]. 2002 Dec [cited 2017 Mar 3];18(6):294–302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535025>
28. Jin Y, Jin C, Salemark L, Wennerberg J, Persson B, Jonsson N. Clonal chromosome

- abnormalities in premalignant lesions of the skin. *Cancer Genet Cytogenet* [Internet]. 2002 Jul 1 [cited 2017 Mar 2];136(1):48–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12165451>
29. Dennis LK. Analysis of the Melanoma Epidemic, Both Apparent and Real. 2017;135:275–80.
30. Lipsker DM, Hedelin G, Heid E, Grosshans EM, Cribier BJ. Striking increase of thin melanomas contrasts with stable incidence of thick melanomas. *Arch Dermatol*. 1999;135(12):1451–6.
31. Giles GG, Armstrong BK, Burton RC, Staples MP, Thursfield VJ. Has mortality from melanoma stopped rising in Australia? Analysis of trends between 1931 and 1994. *BMJ* [Internet]. 1996;312(7039):1121–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2350656&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
32. Parkin DM, Ferlay J, Hamdi-Cherif M, Sitas F, Thomas JO, Wabinga H WS (2003). *Cancer in Africa: Epidemiology and Prevention*. IARC Press Lyon [Internet]. [cited 2017 Mar 3]; Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp153/SP153-8.pdf>
33. Koh D, Wang H, Lee J, Chia KS, Lee HP, Goh CL. Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the skin: analysis of the Singapore Cancer Registry data 1968-97. *Br J Dermatol* [Internet]. 2003 Jun [cited 2017 Mar 3];148(6):1161–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12828744>
34. Ohtsuka H, Nagamatsu S. Changing trends in numbers of deaths from malignant melanoma in Japan, 1955-2000. *Dermatology* [Internet]. 2003 [cited 2017 Mar 3];207(2):162–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12920366>
35. Adami H-O, Hunter DJ (David J, Trichopoulos D. *Textbook of cancer epidemiology*. Oxford University Press; 2008.
36. Halder RM, Bridgeman-Shah S. Skin cancer in African Americans. *Cancer*. 1995;75:667–73.
37. Bellows CF, Belafsky P, Fortgang IS, Beech DJ. Melanoma in African-Americans: trends in biological behavior and clinical characteristics over two decades. *J Surg Oncol* [Internet]. 2001 Sep [cited 2017 Mar 3];78(1):10–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11519062>
38. Cress RD, Holly EA. Incidence of cutaneous melanoma among non-Hispanic whites, Hispanics, Asians, and blacks: an analysis of california cancer registry data, 1988-93. *Cancer Causes Control* [Internet]. 1997 Mar [cited 2017 Mar 3];8(2):246–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9134249>
39. Sáenz S, Conejo-Mir J, Cayuela A. Epidemiología del melanoma en España. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2005;96(7):411–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731005731057>
40. EUCAN | Home page [Internet]. [cited 2017 Apr 13]. Available from: <http://eco.iarc.fr/eucan/>

41. Forsea AM, del Marmol V, de Vries E, Bailey EE, Geller AC. Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities. *Br J Dermatol* [Internet]. 2012 Nov [cited 2017 Mar 11];167(5):1124–30. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.2012.11125.x>
42. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013;2045(13):1–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24314615>
43. Avilés-Izquierdo JA, Lázaro-Ochaita P. Epidemiología y supervivencia del melanoma cutáneo en España: estudio de 552 casos (1994-2003). *Rev Clínica Española*. 2006;206(7):319–25.
44. Epidemiología CNDE. La situación del cáncer en España, 1975-2006 1. 2006;1975–2006. Available from: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/epicancerjunio2009-revisado2.pdf>
45. Epidemiología CN de. La Situación Del Cáncer En España : Informe 2015. 2015.
46. Ríos L, Nagore E, López JL, Redondo P, Martí RM, Fernández-De-Misa R, et al. Registro nacional de melanoma cutáneo. Características del tumor en el momento del diagnóstico: 15 años de experiencia. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2013;104(9):789–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.02.003>
47. Ardanaz IE, Moreno C P de RM. Incidencia y mortalidad por cáncer en Navarra, 1993-1997. Tendencias en los últimos 25 años. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. [cited 2017 Mar 3]; Available from: http://www.cfnavarra.es/ESTADISTICA/legislacion/prog_2001/resultados_01/Resultados_Otros_Departamentos01/Oe65.htm
48. Ardanaz E, Moreno-Iribas C, Perez de Rada M, Ezponda C, Floristan Y, Navaridas N, et al. Incidencia y mortalidad por cáncer en Navarra , 1998-2002 . Evolución en los últimos 30 años Incidence and mortality due to cancer in Navarre , 1998-2002 . Trends in the last 30 years Correspondencia : Salud Pública Y Adm Sanit [Internet]. 2007;30(2):245–70. Available from: <http://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/2075/1499>
49. Moreno V, González JR, Soler M, Bosch FX, Kogevinas M, Borràs JM. Estimación de la incidencia de cáncer en España: período 1993–1996. *Gac Sanit* [Internet]. 2001;15(5):380–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213911101715919>
50. Cayuela A, Rodriguez-Dominguez S, Lapetra-Peralta J, Conejo-Mir JS. Has mortality from malignant melanoma stopped rising in Spain? Analysis of trends between 1975 and 2001. *Br J Dermatol* [Internet]. 2005 May [cited 2017 Mar 3];152(5):997–1000. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.2005.06517.x>
51. Ródenas JM, Delgado-Rodríguez M, Herranz MT, Tercedor J, Serrano S. Sun exposure, pigmentary traits, and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study in a Mediterranean population. *Cancer Causes Control* [Internet]. 1996 Mar [cited 2017 Mar 3];7(2):275–83. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8740740>

52. Chellini E, Crocetti E, Carli P, Martini A, Giovannetti L. The melanoma epidemic debate: some evidence for a real phenomenon from Tuscany, Italy. *Melanoma Res* [Internet]. 2007 Apr [cited 2017 Mar 3];17(2):129–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17496788>

53. Abadía MJ CT. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII [Internet]. (CIFIC-VIIIARC), 2002. . [cited 2017 Mar 3]. Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp155/>

54. Hakulinen T. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VII. D. M. Parkin, S. L. Whelan, J. Ferlay, L. Raymond and J. Young (eds), IARC Scientific Publications No. 143, Lyon, 1997. No. of pages: xxxiv+1240. Price: €129. ISBN 92 832 2143 5. *Stat Med* [Internet]. 2000 May 15 [cited 2017 Mar 3];19(9):1261–3. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291097-0258%2820000515%2919%3A9%3C1261%3A%3AAID-SIM386%3E3.0.CO%3B2-L>

55. Levi F. Cancer incidence in five continents, vol. VI. *Eur J Cancer* [Internet]. 1993 Jan [cited 2017 Mar 3];29(16):2315–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0959804993902277>

56. Buendía A, Ortega RM SS. ¿Han cambiado nuestros melanomas? *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 1997 [cited 2017 Mar 4];96:217–21. Available from: <http://www.actasdermo.org/en/>

57. Burton RC, Armstrong BK. Recent incidence trends imply a nonmetastasizing form of invasive melanoma. *Melanoma Res* [Internet]. 1994 Apr [cited 2017 Mar 3];4(2):107–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8069096>

58. Bosetti C, La Vecchia C, Naldi L, Lucchini F, Negri E, Levi F. Mortality from cutaneous malignant melanoma in Europe. Has the epidemic levelled off? *Melanoma Res* [Internet]. 2004 Aug [cited 2017 Mar 3];14(4):301–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15305162>

59. Instituto Nacional de Estadística. (Spanish Statistical Office) [Internet]. [cited 2017 Apr 29]. Available from: <http://ine.es/>

60. La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Levi F. Recent declines in worldwide mortality from cutaneous melanoma in youth and middle age. *Int J Cancer* [Internet]. 1999 Mar 31 [cited 2017 Mar 3];81(1):62–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291097-0215%2819990331%2981%3A1%3C62%3A%3AAID-IJC12%3E3.0.CO%3B2-2>

61. Severi G, Giles GG, Robertson C, Boyle P, Autier P. Mortality from cutaneous melanoma: evidence for contrasting trends between populations. *Br J Cancer* [Internet]. 2000 May 5 [cited 2017 Mar 4];82(11):1887–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10839308>

62. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez B, Llacer A, Pérez J, et al. Tendencias de la mortalidad en España, 1952-1996 [Internet]. 2002. 160-163 p. Available from: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=19/10/2012-ab3cb7487d>

63. Nieto A, Ruiz-Ramos M, Abdel-Kader L, Conde M, Camacho F. Gender differences in rising trends in cutaneous malignant melanoma in Spain, 1975-98. *Br J Dermatol* [Internet]. 2003 Jan [cited 2017 Mar 3];148(1):110-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12534603>
64. Mckie R HD. Audit of public education campaign to encourage earlier detection of malignant melanoma. *BMJ* [Internet]. 2003 [cited 2017 Mar 4];304:1012-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1881745/pdf/bmj00069-0022.pdf>
65. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Estève J, Sant M, Storm H, et al. EUROCORE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2003 [cited 2017 Mar 4];14 Suppl 5:v128-49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14684503>
66. Smith JA, Whatley PM, Redburn JC. Improving survival of melanoma patients in Europe since 1978. EUROCORE Working Group. *Eur J Cancer* [Internet]. 1998 Dec [cited 2017 Mar 4];34(14 Spec No):2197-203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10070287>
67. Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, et al. EUROCORE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2003 [cited 2017 Mar 3];14 Suppl 5:v61-118. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14684501>
68. Rossi S, Baili P, Capocaccia R, Caldora M, Carrani E, Minicozzi P, et al. The EUROCORE-5 study on cancer survival in Europe 1999-2007: Database, quality checks and statistical analysis methods. *Eur J Cancer* [Internet]. 2015 Oct 6 [cited 2017 Apr 29];51(15):2104-19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26421815>
69. Guía de prevención y tratamiento del Melanoma de la Comunidad Valenciana [Internet]. 2006 [cited 2017 Mar 3]. Available from: <http://www.ivo.es/wp-content/uploads/2015/03/GUIA-DE-PREVENCIÓN-Y-TRATAMIENTO-DEL-MELANOMA-CONSELLERIA-DE-SANITAT.pdf>
70. Liu W, Hill D, Gibbs AF, Tempany M, Howe C, Borland R, et al. What features do patients notice that help to distinguish between benign pigmented lesions and melanomas?: the ABCD(E) rule versus the seven-point checklist. *Melanoma Res* [Internet]. 2005;15(6):549-54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314742>
71. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early Diagnosis of Cutaneous Melanoma. *JAMA* [Internet]. 2004 Dec 8 [cited 2017 Apr 26];292(22):2771. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15585738>
72. Salopek TG, Slade J, Marghoob AA, Rigel DS, Kopf AW, Bart RS, et al. Management of cutaneous malignant melanoma by dermatologists of the American Academy of Dermatology. I. Survey of biopsy practices of pigmented lesions suspected as melanoma. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1995 Sep [cited 2017 Apr 26];33(3):441-50. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0190962295913904>

73. Banerjee SS, Harris M. Morphological and immunophenotypic variations in malignant melanoma. *Histopathology* [Internet]. 2000 May [cited 2017 Mar 16];36(5):387–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10792480>
74. Bishop PW, Menasce LP, Yates AJ, Win NA, Banerjee SS. An immunophenotypic survey of malignant melanomas. *Histopathology* [Internet]. 1993 Aug [cited 2017 Mar 16];23(2):159–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8406388>
75. Miettinen M, Fernandez M, Franssila K, Gatalica Z, Lasota J, Sarlomo-Rikala M. Microphthalmia transcription factor in the immunohistochemical diagnosis of metastatic melanoma: comparison with four other melanoma markers. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2001 Feb [cited 2017 Mar 16];25(2):205–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176069>
76. Society for Applied Immunohistochemistry. CE, Bonetti F, Pea M, Martignoni G, Gown AM. Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM [Internet]. Web of Science. Lippincott Williams & Wilkins; 1999 [cited 2017 Mar 16]. 73-85 p. Available from: <http://repositorio.unesp.br/handle/11449/37889>
77. FACCHETTI F, BERTALOT G, GRIGOLATO PG. KP1 (CD 68) staining of malignant melanomas. *Histopathology* [Internet]. 1991 Aug [cited 2017 Mar 16];19(2):141–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2559.1991.tb00004.x>
78. Pernick NL, DaSilva M, Gangi MD, Crissman J, Adsay V. “Histiocytic markers” in melanoma. *Mod Pathol* [Internet]. 1999 Nov [cited 2017 Mar 16];12(11):1072–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10574605>
79. Reed JA, Albino AP. Update of diagnostic and prognostic markers in cutaneous malignant melanoma. *Clin Lab Med* [Internet]. 2000 Dec [cited 2017 Mar 16];20(4):817–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11221516>
80. Moretti S, Spallanzani A, Chiarugi A, Fabiani M, Pinzi C. Correlation of Ki-67 expression in cutaneous primary melanoma with prognosis in a prospective study: Different correlation according to thickness. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2001 Feb [cited 2017 Mar 16];44(2):188–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11174375>
81. Radhi JM. Malignant melanoma arising from nevi, p53, p16, and Bcl-2: expression in benign versus malignant components. *J Cutan Med Surg* [Internet]. 1999 Oct [cited 2017 Mar 16];3(6):293–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10575157>
82. Clark WH, From L, Bernardino E a, Clark H, Bernardino E, Mihm MC. The Histogenesis and Biologic Behavior of Primary Human Malignant Melanomas of the Skin The Histogenesis Malignant Behavior of Primary Melanomas of the Skin1. *Cancer Res.* 1969;(March):705–27.
83. Mcgovern VJ, Mihm MC, Bailly C, Booth JC, Clark WH, Cochran AJ, et al. THE CLASSIFICATION OF MALIGNANT MELANOMA AND ITS HISTOLOGIC REPORTING. [cited 2017 May 7]; Available from: [http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/1097-0142\(197312\)32:6%3C1446::AID-CNCR2820320623%3E3.0.CO;2-](http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/1097-0142(197312)32:6%3C1446::AID-CNCR2820320623%3E3.0.CO;2-)

8/asset/2820320623_ftp.pdf?v=1&t=j2eke8f3&s=55f00f103b19dc855476e8d0076b0aac48d2a1a4

84. Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2012 Mar [cited 2017 Mar 16];62(2):118–28. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.20141>

85. Cochran AJ. McKee's Pathology of the Skin [Internet]. *McKee's Pathology of the Skin*. 2012. 1292-1296 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4160-5649-2.00028-7>

86. Chen LL, Jaimes N, Barker CA, Busam KJ, Marghoob AA. Desmoplastic melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2013 May [cited 2017 May 1];68(5):825–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23267722>

87. Jaroszewski DE, Pockaj BA, DiCaudo DJ, Bite U. The clinical behavior of desmoplastic melanoma. *Am J Surg* [Internet]. 2001 Dec [cited 2017 Mar 16];182(6):590–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11839322>

88. Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol* [Internet]. 2000 Mar [cited 2017 Mar 16];36(2):152–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10745167>

89. Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2012 [cited 2017 Mar 16];5(8):739–53. Available from: www.ijcep.com

90. Khan M, Bucher N, Elhassan A, Barbaryan A, Ali AM, Hussain N, et al. Primary anorectal melanoma. *Case Rep Oncol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2017 Mar 16];7(1):164–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24748866>

91. Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. ed. MOSBY Elsevier. 2011. 54-55 p.

92. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2001 Jan [cited 2017 Mar 3];12(1):69–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11227927>

93. Autier P, Doré JF. Influence of sun exposures during childhood and during adulthood on melanoma risk. *Int J Cancer*. 1998;77(4):533–7.

94. Mark Elwood J, Jopson J. Melanoma and sun exposure: An overview of published studies. *Int J Cancer*. 1997;73(2):198–203.

95. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2003;95(11):806–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12783935>

96. Stern RS, PUVA Follow up Study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2001 May [cited 2017 Mar 3];44(5):755–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11312420>

97. Siple JF, Schneider DC, Wanlass WA, Rosenblatt BK. Levodopa Therapy and the Risk of Malignant Melanoma. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2000 Mar [cited 2017 Mar 4];34(3):382–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10917387>
98. Young P, Purdie D, Jackman L, Molloy D, Green A. A study of infertility treatment and melanoma. *Melanoma Res* [Internet]. 2001 Oct [cited 2017 Mar 3];11(5):535–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11595893>
99. MacKie RM. Pregnancy and exogenous hormones in patients with cutaneous malignant melanoma. *Curr Opin Oncol* [Internet]. 1999 Mar [cited 2017 Apr 1];11(2):129–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10188078>
100. Greene MH, Young TI, Clark WH. Malignant melanoma in renal-transplant recipients. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1981 May 30 [cited 2017 Mar 3];1(8231):1196–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6112537>
101. Rigel DS. Epidemiology of Melanoma. *Semin Cutan Med Surg* [Internet]. 2010;29(4):204–9. Available from: http://scmsjournal.com/article/buy_now/?id=319
102. Marks R, Dorevitch AP, Mason G. Do all melanomas come from “moles”? A study of the histological association between melanocytic naevi and melanoma. *Australas J Dermatol* [Internet]. 1990 [cited 2017 Mar 3];31(2):77–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2095738>
103. Bevona C, Goggins W, Quinn T, Fullerton J, Tsao H. Cutaneous melanomas associated with nevi. *Arch Dermatol*. 2003;139(12):1620–1624; discussion 1624.
104. Carli P, Massi D, Santucci M, Biggeri A, Giannotti B. Cutaneous melanoma histologically associated with a nevus and melanoma de novo have a different profile of risk: results from a case-control study. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1999 Apr [cited 2017 Mar 3];40(4):549–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10188672>
105. Carey WP, Thompson CJ, Synnestvedt M, Guerry D, Halpern A, Schultz D, et al. Dysplastic nevi as a melanoma risk factor in patients with familial melanoma. *Cancer* [Internet]. 1994 Dec 15 [cited 2017 Mar 3];74(12):3118–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7982177>
106. Tucker MA, Halpern A, Holly EA, Hartge P, Elder DE, Sagebiel RW, et al. Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA* [Internet]. 1997 May 14 [cited 2017 Mar 3];277(18):1439–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145715>
107. Kraemer KH, Tucker M, Tarone R, Elder DE, Clark WH. Risk of Cutaneous Melanoma in Dysplastic Nevus Syndrome Types A and B. *N Engl J Med* [Internet]. 1986 Dec 18 [cited 2017 Mar 3];315(25):1615–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3785330>
108. Silva JH, Sá BC de, Avila ALR de, Landman G, Duprat Neto JP. Atypical mole syndrome and dysplastic nevi: identification of populations at risk for developing melanoma - review article. *Clinics (Sao Paulo)* [Internet]. 2011 [cited 2017 Apr 1];66(3):493–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21552679>
109. Marghoob AA, Schoenbach SP, Kopf AW, Orlow SJ, Nossa R, Bart RS. Large

- congenital melanocytic nevi and the risk for the development of malignant melanoma. A prospective study. *Arch Dermatol* [Internet]. 1996 Feb [cited 2017 Mar 3];132(2):170–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8629825>
110. Burton RC, Coates MS, Hersey P, Roberts G, Chetty MP, Chen S, et al. An analysis of a melanoma epidemic. *Int J cancer* [Internet]. 1993 Nov 11 [cited 2017 Mar 3];55(5):765–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8244573>
111. Su YA, Trent JM. Genetics of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Control*. 1995;2(5):392–7.
112. Robertson G, Coleman A, Lugo TG. A malignant melanoma tumor suppressor on human chromosome 11. *Cancer Res* [Internet]. 1996 Oct 1 [cited 2017 Mar 3];56(19):4487–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8813145>
113. Piepkorn M. Melanoma genetics: an update with focus on the CDKN2A(p16)/ARF tumor suppressors. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2000 May [cited 2017 Mar 3];42(5 Pt 1):705–22-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10775844>
114. Goldstein AM, Struewing JP, Chidambaram A, Fraser MC, Tucker MA. Genotype-phenotype relationships in U.S. melanoma-prone families with CDKN2A and CDK4 mutations. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2000 Jun 21 [cited 2017 Mar 3];92(12):1006–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10861313>
115. Sturm RA. Skin colour and skin cancer - MC1R, the genetic link. *Melanoma Res* [Internet]. 2002 Oct [cited 2017 Mar 3];12(5):405–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394181>
116. Kennedy C, Ter Huurne J, Berkhout M, Gruis N, Bastiaens M, Bergman W, et al. Melanocortin 1 receptor (MC1R) gene variants are associated with an increased risk for cutaneous melanoma which is largely independent of skin type and hair color. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2001;117(2):294–300. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.01421.x>
117. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, Yudt LM, Stark M, Robbins CM, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet* [Internet]. 2003;33(1):19–20. Available from: <http://www.nature.com/ng/journal/v33/n1/pdf/ng1054.pdf>
118. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1970;172(5):902–8.
119. Breslow a. Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. *Ann Surg* [Internet]. 1975;182(5):572–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1344040&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
120. Wisco OJ, Sober AJ. Prognostic Factors for Melanoma. *Dermatol Clin* [Internet]. 2012 Jul [cited 2017 Mar 3];30(3):469–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22800552>
121. Homsí J, Kashani-sabet M, Messina JL, Daud A. Cutaneous Melanoma : Prognostic Factors. 2005;223–9.
122. Dickson P V., Gershenwald JE. Staging and prognosis of cutaneous melanoma.

Surg Oncol Clin N Am. 2011;20(1):1–17.

123. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer* [Internet]. 2016;63(15):201–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.06.013>

124. Balch CM, Soong S, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic Factors Analysis of 17,600 Melanoma Patients: Melanoma Staging System. *Society*. 2001;19(16):3622–34.

125. Clark WH, Elder DE, Guerry D, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1989 Dec 20 [cited 2017 Mar 3];81(24):1893–904. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2593166>

126. Tejera-Vaquero A, Solís-García E, Ríos-Martín JJ, Moreno-Ramírez D. Factores pronósticos en el melanoma cutáneo primario no incluidos en la clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102(4):255–63.

127. Clemente CG, Mihm MC, Bufalino R, Zurrada S, Collini P, Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 1996;77:1303–10.

128. Tuthill RJ, Unger JM, Liu PY, Flaherty LE, Sondak VK. Risk assessment in localized primary cutaneous melanoma: A Southwest Oncology Group study evaluating nine factors and a test of the Clark logistic regression prediction model. *Am J Clin Pathol*. 2002;118(4):504–11.

129. Elder D. Tumor progression, early diagnosis and prognosis of melanoma. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 1999;38(5):535–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10427941>

130. Barnhill RL, Fine JA, Roush GC, Berwick M. Predicting five-year outcome for patients with cutaneous melanoma in a population-based study. *Cancer* [Internet]. 1996 Aug 1 [cited 2017 Mar 3];78(3):427–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8697387>

131. Kang S, Barnhill RL, Mihm MC, Sober AJ. Histologic regression in malignant melanoma: an interobserver concordance study. *J Cutan Pathol* [Internet]. 1993 Apr [cited 2017 Mar 3];20(2):126–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8320356>

132. Shaw HM, Rivers JK, McCarthy SW, McCarthy WH. Cutaneous melanomas exhibiting unusual biologic behavior. *World J Surg* [Internet]. [cited 2017 Mar 3];16(2):196–202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1561799>

133. Kelly JW, Sagebiel RW, Blois MS. Regression in malignant melanoma. A histologic feature without independent prognostic significance. *Cancer* [Internet]. 1985 Nov 1 [cited 2017 Mar 4];56(9):2287–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4052972>

134. McGovern VJ, Shaw HM, Milton GW. Prognosis in patients with thin malignant

- melanoma: influence of regression. *Histopathology* [Internet]. 1983 Sep [cited 2017 Mar 3];7(5):673–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6629343>
135. Kashani-Sabet M, Sagebiel RW, Ferreira CM, Nosrati M, Miller JR. Vascular involvement in the prognosis of primary cutaneous melanoma. *Arch Dermatol* [Internet]. 2001;137(9):1169–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11559212>
136. Thörn M, Pontén F, Bergström R, Sparén P, Adami HO. Trends in tumour characteristics and survival of malignant melanoma 1960-84: a population-based study in Sweden. *Br J Cancer* [Internet]. 1994;70(4):743–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2033418&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
137. Barnhill R, Dy K, Lugassy C. Angiotropism in cutaneous melanoma: A prognostic factor strongly predicting risk for metastasis [2]. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2002;119(3):705–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.01871.x>
138. Van Es SL, Colman M, Thompson JF, McCarthy SW, Scolyer RA. Angiotropism is an Independent Predictor of Local Recurrence and In-transit Metastasis in Primary Cutaneous Melanoma. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2008 Sep [cited 2017 Mar 3];32(9):1396–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18670348>
139. Newlin HE, Morris CG, Amdur RJ, Mendenhall WM. Neurotropic melanoma of the head and neck with clinical perineural invasion. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 2005 Aug [cited 2017 Mar 3];28(4):399–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16062083>
140. Quinn MJ, Crotty KA, Thompson JF, Coates AS, O'Brien CJ, McCarthy WH. Desmoplastic and desmoplastic neurotropic melanoma: experience with 280 patients. *Cancer* [Internet]. 1998 Sep 15 [cited 2017 Mar 3];83(6):1128–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9740077>
141. Day CL, Harrist TJ, Gorstein F, Sober a J, Lew R a, Friedman RJ, et al. Malignant melanoma. Prognostic significance of “microscopic satellites” in the reticular dermis and subcutaneous fat. *Ann Surg*. 1981;194:108–12.
142. Kimsey TF, Cohen T, Patel A, Busam KJ, Brady MS. Microscopic Satellitosis in Patients with Primary Cutaneous Melanoma: Implications for Nodal Basin Staging. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2009 May 18 [cited 2017 Mar 3];16(5):1176–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224283>
143. Rao UNM, Ibrahim J, Flaherty LE, Richards J, Kirkwood JM. Implications of microscopic satellites of the primary and extracapsular lymph node spread in patients with high-risk melanoma: Pathologic corollary of eastern cooperative oncology group trial E1690. *J Clin Oncol*. 2002;20(8):2053–7.
144. Ladan Shaikh, MD; Richard W. Sagebiel, MD; Carlos M. M. Ferreira, MD; Mehdi Nosrati, BS; James R. Miller III, PhD; Mohammed Kashani-Sabet M. The Role of Microsatellites as a Prognostic Factor in Primary Malignant Melanoma. *Arch Dermatol*. 2005;141(June 2005):739–42.

145. MacKie RM, Bray C, Vestey J, Doherty V, Evans A, Thomson D, et al. Melanoma incidence and mortality in Scotland 1979-2003. *Br J Cancer* [Internet]. 2007;96(11):1772–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2359933&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
146. Lasithiotakis KG, Leiter U, Gorkiewicz R, Eigentler T, Breuninger H, Metzler G, et al. The incidence and mortality of cutaneous melanoma in Southern Germany: Trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976 to 2003. *Cancer*. 2006;107(6):1331–9.
147. Mackie RM, Hole D, Hunter JAA, Rankin R, Evans A, McLaren K, et al. Cutaneous malignant melanoma in Scotland: incidence, survival, and mortality, 1979-94. *Br Med J*. 1997;315(November):1117–21.
148. Lindholm C, Andersson R, Dufmats M, Hansson J, Ingvar C, Möller T, et al. Invasive cutaneous malignant melanoma in Sweden, 1990-1999: A prospective, population-based study of survival and prognostic factors. *Cancer*. 2004;101(9):2067–78.
149. Levi F, Randimbison L, La Vecchia C, Te V-C, Franceschi S. Prognostic factors for cutaneous malignant melanoma in Vaud, Switzerland. *Int J Cancer* [Internet]. 1998 Oct 29 [cited 2017 Mar 4];78(3):315–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291097-0215%2819981029%2978%3A3%3C315%3A%3AAID-IJC10%3E3.0.CO%3B2-5>
150. Gimotty PA, Guerry DP, Ming ME, Elenitsas R, Xu X, Czerniecki B, et al. Thin primary cutaneous malignant melanoma: A prognostic tree for 10-year metastasis is more accurate than American Joint Committee on cancer staging. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3668–76.
151. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Garbe C. Prognostic factors of thin cutaneous melanoma: An analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological society. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3660–7.
152. Murray CS, Stockton DL, Doherty VR. Thick melanoma: the challenge persists. *Br J Dermatol* [Internet]. 2005 Jan [cited 2017 Mar 3];152(1):104–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15656809>
153. Demierre M-F, Chung C, Miller DR, Geller AC. Early Detection of Thick Melanomas in the United States. *Arch Dermatol* [Internet]. 2005;141(6). Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.141.6.745>
154. Chamberlain AJ, Fritschi L, Kelly JW. Nodular melanoma: Patients' perceptions of presenting features and implications for earlier detection. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2003 May [cited 2017 Mar 3];48(5):694–701. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12734497>
155. Tejera-Vaquerizo A, Mendiola-Fernández M, Fernández-Orland A, Herrera-Ceballos E. Thick melanoma: the problem continues. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2008 May [cited 2017 Mar 3];22(5):575–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18081751>

156. Austin PF, Cruse CW, Lyman G, Schroer K, Glass F, Reintgen DS. Age as a prognostic factor in the malignant melanoma population. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 1994 Nov [cited 2017 Mar 3];1(6):487–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7850555>
157. Ferrari A, Bono A, Baldi M, Collini P, Casanova M, Pennacchioli E, et al. Does Melanoma Behave Differently in Younger Children Than in Adults? A Retrospective Study of 33 Cases of Childhood Melanoma From a Single Institution. *Pediatrics* [Internet]. 2005 Mar 1 [cited 2017 Mar 3];115(3):649–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15741367>
158. Curtin J a, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2135–47.
159. Hurt MA. Types of melanoma? *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(6):1059–60.
160. Sánchez Yus E, Herrera M, Simón RS, Requena L. Pero...??hubo alguna vez una clasificaci??n de Clark de los melanomas? *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(1):19–30.
161. Barnhill RL, Gupta K. Unusual variants of malignant melanoma. *Clin Dermatol* [Internet]. 2009 Nov [cited 2017 Mar 4];27(6):564–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19880044>
162. Crowson a N, Magro CM, Mihm MC. Prognosticators of melanoma, the melanoma report, and the sentinel lymph node. *Mod Pathol*. 2006;19 Suppl 2:S71–87.
163. Livestro DP, Muzikansky A, Kaine EM, Flotte TJ, Sober AJ, Mihm MC, et al. Biology of desmoplastic melanoma: A case-control comparison with other melanomas. *J Clin Oncol*. 2005;23(27):6739–46.
164. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* [Internet]. 1992 Apr [cited 2017 Mar 4];127(4):392–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1558490>
165. Morton DL, Wanek L, Nizze J a, Elashoff RM, Wong JH. Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic. *Ann Surg* [Internet]. 1991;214(4):491-9-501. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1358554&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
166. Reintgen D, Cruse CW, Wells K, Berman C, Fenske N, Glass F, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* [Internet]. 1994;220(6):759–67. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1234478&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
167. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* [Internet]. 1894;20(5):497. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1493925/>
168. Serrano Falcón C. TESIS DOCTORAL BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO

CENTINELA EN MELANOMA CUTANEO: FACTORES PRONOSTICOS. 2010 [cited 2017 Mar 4]; Available from: <https://hera.ugr.es/tesisugr/19496369.pdf>

169. Grob JJ, Gouvernet J, Aymar D, Mostaque A, Romano MH, Collet AM, et al. Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. *Cancer*. 1990;66(2):387–95.

170. Thompson JF, Shaw HM. Sentinel Node Mapping for Melanoma: Results of Trials and Current Applications. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2007 Jan [cited 2017 Mar 4];16(1):35–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17336235>

171. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Jun [cited 2017 Mar 4];17(6):757–67. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204516001418>

172. van der Ploeg APT, van Akkooi ACJ, Rutkowski P, Cook M, Nieweg OE, Rossi CR, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma without immediate completion lymph node dissection. *Br J Surg* [Internet]. 2012 Oct [cited 2017 Mar 4];99(10):1396–405. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22961519>

173. Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Smith JW, Maddox WA, Durant JR. A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). *J Clin Oncol* [Internet]. 1983 Feb [cited 2017 Mar 4];1(2):126–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6668496>

174. Haigh PI, Difronzo LA, McCreedy DR. Article original Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma : a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg*. 2003;46(6):419–26.

175. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, Balch C, Bandiera D, Barchuk A, et al. Thin Stage I Primary Cutaneous Malignant Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 1988 May 5 [cited 2017 Mar 4];318(18):1159–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3079582>

176. Erdei E, Torres SM. A new understanding in the epidemiology of melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2010;10(11):1811–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21080806> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3074354>

177. Fukuda H, Hiratsuka J, Kobayashi T, Sakurai Y, Yoshino K, Karashima H, et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant melanoma with special reference to absorbed doses to the normal skin and tumor. *Australas Phys Eng Sci Med* [Internet]. 2003 Sep [cited 2017 Mar 4];26(3):97–103. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF03178777>

178. McLean N, Tighiouart M, Muller S. Primary mucosal melanoma of the head and neck. Comparison of clinical presentation and histopathologic features of oral and sinonasal melanoma. *Oral Oncol* [Internet]. 2008 Nov [cited 2017 Mar 4];44(11):1039–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18396446>

179. Testori A, Rutkowski P, Marsden J, Bastholt L, Chiarion-Sileni V, Hauschild A, et al. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Oncol*. 2009;20(SUPPL. 4):22–9.
180. Santa Cruz GA, Bertotti J, Marín J, González SJ, Gossio S, Alvarez D, et al. Dynamic infrared imaging of cutaneous melanoma and normal skin in patients treated with BNCT. *Appl Radiat Isot* [Internet]. 2009 Jul [cited 2017 Mar 4];67(7–8):S54–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969804309002462>
181. Henderson MA, Burmeister B, Thompson JF et al. Adjuvant radiotherapy and regional lymph node field control in melanoma patients after lymphadenectomy: Results of an intergroup randomized trial (ANZMTG 01.02/TROG 02.01). | 2009 ASCO Annual Meeting | Abstracts | Meeting Library [Internet]. *J Clin Oncol*. 2009 [cited 2017 Mar 4]. p. 27 (Suppl 18). Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/33759-65>
182. HERSEY P. Immunotherapy of melanoma. *Asia Pac J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Mar [cited 2017 Mar 4];6(s1):S2–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1743-7563.2010.01269.x>
183. Bender C, Hassel JC, Enk A. Immunotherapy of Melanoma. *Oncol Res Treat* [Internet]. 2016 [cited 2017 Mar 4];39(6):369–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27259558>
184. Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, Rosenberg SA. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* [Internet]. 2000 Feb [cited 2017 Apr 14];6 Suppl 1:S11-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10685652>
185. Davies MA, Samuels Y. Analysis of the genome to personalize therapy for melanoma. *Oncogene* [Internet]. 2010 Oct 14 [cited 2017 Mar 4];29(41):5545–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20697348>
186. Davis ID, Skak K, Smyth MJ, Kristjansen PEG, Miller DM, Sivakumar P V. Interleukin-21 signaling: Functions in cancer and autoimmunity. *Clin Cancer Res*. 2007;13(23):6926–32.
187. Thompson JA, Curti BD, Redman BG, Bhatia S, Weber JS, Agarwala SS, et al. Phase I study of recombinant interleukin-21 in patients with metastatic melanoma and renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):2034–9.
188. Prieto PA, Durflinger KH, Wunderlich JR, Rosenberg SA, Dudley ME. Enrichment of CD8+ Cells From Melanoma Tumor-infiltrating Lymphocyte Cultures Reveals Tumor Reactivity for Use in Adoptive Cell Therapy. *J Immunother* [Internet]. 2010 Jun [cited 2017 Mar 4];33(5):547–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20463593>
189. Rosenberg S a, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med*. 2004;10(9):909–15.
190. Eggermont AMM, Gore M. Randomized adjuvant therapy trials in melanoma: surgical and systemic. *Semin Oncol* [Internet]. 2007 Dec [cited 2017 Mar 4];34(6):509–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18083374>

191. Agarwala SS. Current systemic therapy for metastatic melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2009 May 10 [cited 2017 Mar 4];9(5):587–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19445576>
192. Atkins MB. The treatment of metastatic melanoma with chemotherapy and biologics. *Curr Opin Oncol* [Internet]. 1997 Mar [cited 2017 Mar 4];9(2):205–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9161801>
193. Kim C, Lee CW, Kovacic L, Shah A, Klasa R, Savage KJ. Long-term survival in patients with metastatic melanoma treated with DTIC or temozolomide. *Oncologist* [Internet]. 2010;15(7):765–71. Available from: <http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/doi/10.1634/theoncologist.2009-0237>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20538743>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3228011>
194. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, Hogg D, Robert C, Hersey P, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):2823–30.
195. Fisher DE, Barnhill R, Hodi FS, Herlyn M, Merlino G, Medrano E, et al. Melanoma from bench to bedside: meeting report from the 6th international melanoma congress. *Pigment Cell Melanoma Res* [Internet]. 2010 Feb [cited 2017 Mar 4];23(1):14–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20025711>
196. Flaherty KT, Hodi FS, Bastian BC. Mutation-driven drug development in melanoma. *Curr Opin Oncol*. 2010;22(3):178–83.
197. Chaidemenos G, Stratigos A, Papakonstantinou M, Tsatsou F. Prevention of malignant melanoma. *Hippokratia* [Internet]. 2008 Jan [cited 2017 Mar 18];12(1):17–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18923759>
198. Marks R. Prevention and control of melanoma: the public health approach. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 1996 Jul 1 [cited 2017 Mar 18];46(4):199–216. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/canjclin.46.4.199>
199. Marcoval J, Moreno A, Torras A, Baumann E, Graells J, Gallego MI. [Changes in incidence of malignant melanoma in the last 19 years in a tertiary hospital on the Mediterranean coast]. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2008;99(6):464–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18558054>
200. Moreno V, González JR, Soler M, Bosch FX, Kogevinas M, Borràs JM. Estimación de la incidencia de cáncer en España: período 1993–1996. *Gac Sanit* [Internet]. 2001 [cited 2017 Mar 3];15(5):380–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213911101715919>
201. ACTAS Dermo-Sifiliográficas Changes in the Incidence of Skin Cancer Between 1978 and 2002. 2017;101(1):39–46.
202. Gillgren P, Månsson-Brahme E, Frisell J, Johansson H, Larsson O, Ringborg U. Epidemiological characteristics of cutaneous malignant melanoma of the head and neck—a population-based study. *Acta Oncol* [Internet]. 1999 [cited 2017 Mar 11];38(8):1069–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10665765>

203. Ingkaninanda P, Visessiri Y, Rutnin S. Clinicopathological Features and Prognostic Factors of Malignant Melanoma: A Retrospective Analysis of Thai Patients in Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2015;98(8):820–7.
204. Buettner PG, Leiter U, Eigentler TK, Garbe C. Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 years: An analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Cancer*. 2005;103(3):616–24.
205. Popescu NA, Beard CM, Treacy PJ, Winkelmann RK, O'Brien PC, Kurland LT. Cutaneous malignant melanoma in Rochester, Minnesota: trends in incidence and survivorship, 1950 through 1985. *Mayo Clin Proc [Internet]*. 1990 Oct [cited 2017 Mar 8];65(10):1293–302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2214878>
206. Green AC, Baade P, Coory M, Aitken JF, Smithers M. Population-based 20-year survival among people diagnosed with thin melanomas in Queensland, Australia. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1462–7.
207. Tarkov SA, Mikhnin AE, Shelekhova K V, Frolova OS, Nefedov AO. [Clinical course of cutaneous melanoma of the head and neck, and the factors affecting patient survival]. *Vopr Onkol [Internet]*. 2013;59(1):114–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23814837>
208. Harpole DH, Johnson CM, Wolfe WG, George SL, Seigler HF. Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]*. 1992 Apr [cited 2017 Mar 8];103(4):743-8-50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1548916>
209. Buftner P, Garbe C, Bertz J, Burg G, Drepper H, Irene Guggenmoos-Holzmann II, et al. Primary Cutaneous Melanoma Optimized Cutoff Points of Tumor Thickness and Importance of Clark's Level for Prognostic Classification. [cited 2017 Mar 8]; Available from: [http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/1097-0142\(19950515\)75:10%3C2499::AID-CNCR2820751016%3E3.0.CO;2-8/asset/2820751016ftp.pdf?v=1&t=j01icn6w&s=cec216e108985299098f5f938a946dd76d138a6c&systemMessage=Pay+per+view+article+purchase%28PPV%29+on+Wiley](http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/1097-0142(19950515)75:10%3C2499::AID-CNCR2820751016%3E3.0.CO;2-8/asset/2820751016ftp.pdf?v=1&t=j01icn6w&s=cec216e108985299098f5f938a946dd76d138a6c&systemMessage=Pay+per+view+article+purchase%28PPV%29+on+Wiley) +
210. Straume O, Akslen LA. Independent prognostic importance of vascular invasion in nodular melanomas. *Cancer*. 1996;78(6):1211–9.
211. Buzaid AC, Anderson CM. *The Changing Prognosis of Melanoma*. 2000;
212. Fisher SR. Cutaneous Malignant Melanoma of the Head and Neck. *Laryngoscope [Internet]*. 1989 Aug [cited 2017 Mar 11];99(8):822-836. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2755292>
213. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(7):493–501.
214. Gillgren P, Månsson-Brahme E, Frisell J, Johansson H, Larsson O, Ringborg U. A Prospective Population-Based Study of Cutaneous Malignant Melanoma of the Head and Neck. *Laryngoscope [Internet]*. 2000 [cited 2017 Mar 11];110:1498–504. Available

from: http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1097/00005537-200009000-00017/asset/5541100917_ftp.pdf?v=1&t=j05k063m&s=29b8c97b3655f4338614c061e7ec000228589c62&systemMessage=Pay+per+view+article+purchase%28PPV%29+on+Wiley+Online+Library+will+be+unavailable+on+Sa

215. Ocaña-Riola R, Martínez-García C, Serrano S, Buendía-Eisman A, Ruiz-Baena C, Canela-Soler J. Population-based study of cutaneous malignant melanoma in the Granada province (Spain), 1985-1992. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2001 [cited 2017 Mar 3];17(2):169–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11599692>

216. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: First analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol*. 2000;18(12):2444–58.

217. van der Spek-Keijser LM, van der Rhee HJ, Tóth G, Van Westering R, Bruijn JA, Coebergh JW. Site, histological type, and thickness of primary cutaneous malignant melanoma in western Netherlands since 1980. *Br J Dermatol*. 1997;136:565–71.

218. Mortality in patients with small choroidal melanoma. COMS report no. 4. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. *Arch Ophthalmol* (Chicago, Ill 1960) [Internet]. 1997 Jul [cited 2017 Mar 8];115(7):886–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9230829>





ANEXOS

Anexo 1

Protocolo de melanoma según el Colegio Americano de Patólogos



Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Melanoma of the Skin

**Protocol applies to melanoma of cutaneous
surfaces only. Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition**

Protocol web posting date: February 2015

Procedures

• Biopsy • Excision • Sentinel node examination • Regional node examination

Authors

David P. Frishberg, MD, FCAP* Department of Pathology and Laboratory Medicine, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California

Charles Balch, MD Departments of Surgery, Oncology, and Dermatology, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland

Bonnie L. Balzer, MD, PhD, FCAP Department of Pathology and Laboratory Medicine, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California

A. Neil Crowson, MD, FCAP Regional Medical Laboratory, Departments of Dermatology, Pathology and Surgery, University of Oklahoma, Tulsa, Oklahoma

Mukund Didolkar, MD, FACS Division of Surgical Oncology, Sinai Hospital of Baltimore, Department of Surgery, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland

Alexander Lazar, MD, PhD, FCAP Department of Pathology and Dermatology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Jennifer M. McNiff, MD, FASCP Departments of Dermatology and Pathology, Yale University School of Medicine

Roger R Perry, MD, FACS Department of Surgery, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, Virginia

Victor G. Prieto, MD, PhD, FCAP Departments of Pathology and Dermatology,
The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Priya Rao, MD, FCAP Department of Pathology, The University of Texas MD
Anderson Cancer Center, Houston, Texas

M. Timothy Smith, MD Department of Pathology and Laboratory Medicine,
Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina

Bruce Robert Smoller, MD, FCAP Department of Pathology, University of
Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas

Mark R. Wick, MD, FCAP Department of Pathology, University of Virginia
Health System, Charlottesville, Virginia

For the Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists

* Denotes primary author. All other contributing authors are listed
alphabetically. **Previous lead contributors:** Charles Balch, MD; Raymond
Barnhill, MD; Carolyn Compton, MD, PhD; Mark Wick, MD

© 2015 College of American Pathologists (CAP). All rights reserved.

The College does not permit reproduction of any substantial portion of these protocols without its written authorization. The College hereby authorizes use of these protocols by physicians and other health care providers in reporting on surgical specimens, in teaching, and in carrying out medical research for nonprofit purposes. This authorization does not extend to reproduction or other use of any substantial portion of these protocols for commercial purposes without the written consent of the College.

The CAP also authorizes physicians and other health care practitioners to make modified versions of the Protocols solely for their individual use in reporting on surgical specimens for individual patients, teaching, and carrying out medical research for non-profit purposes.

The CAP further authorizes the following uses by physicians and other health care practitioners, in reporting on surgical specimens for individual patients, in teaching, and in carrying out medical research for non-profit purposes: (1) **Dictation** from the original or modified protocols for the purposes of creating a text-based patient record on paper, or in a word processing document; (2) **Copying** from the original or modified protocols into a text-based patient record on paper, or in a word processing document; (3) The use of a **computerized system** for items (1) and (2), provided that the protocol data is stored intact as a single text-based document, and is not stored as multiple discrete data fields.

Other than uses (1), (2), and (3) above, the CAP does not authorize any use of the Protocols in electronic medical records systems, pathology informatics systems, cancer registry computer systems, computerized databases, mappings between coding works, or any computerized system without a written license from the CAP.

Any public dissemination of the original or modified protocols is prohibited without a written license from the CAP.

The College of American Pathologists offers these protocols to assist pathologists in providing clinically useful and relevant information when reporting results of surgical specimen examinations of surgical specimens. The College regards the reporting elements in the “Surgical Pathology Cancer Case Summary” portion of the protocols as essential elements of the pathology report. However, the manner in which these elements are reported is at the discretion of each specific pathologist, taking into account clinician preferences, institutional policies, and individual practice.

The College developed these protocols as an educational tool to assist pathologists in the useful reporting of relevant information. It did not issue the protocols for use in litigation, reimbursement, or other contexts. Nevertheless, the College recognizes that the protocols might be used by hospitals, attorneys, payers, and others. Indeed, effective January 1, 2004, the Commission on Cancer of the American College of Surgeons mandated the use of the required data elements of the protocols as part of its Cancer Program Standards for Approved Cancer Programs. Therefore, it becomes even more important for pathologists to familiarize themselves with these documents. At the same time, the College cautions that use of the protocols other than for their intended educational purpose may involve additional considerations that are beyond the scope of this document.

The inclusion of a product name or service in a CAP publication should not be construed as an endorsement of such product or service, nor is failure to include the name of a product or service to be construed as disapproval.

Skin • Melanoma

Melanoma 3.3.0.1

CAP Melanoma Protocol Revision History Version Code

The definition of the version code can be found at www.cap.org/cancerprotocols. **Version:** Melanoma 3.3.0.1

Summary of Changes

The following changes have been made since the October 2013 release.

Biopsy, Excision, Re-excision

The following note was added:

Skin • Melanoma

Melanoma 3.3.0.1

Note: For molecular genetic reporting, the CAP Melanoma Biomarker Template should be used. Pending biomarker studies should be listed in the Comments section of this report.

3

CAP Approved Surgical Pathology Cancer Case Summary

Protocol web posting date: February 2015

MELANOMA OF THE SKIN: Biopsy, Excision, Re-Excision

Select a single response unless otherwise indicated.

Procedure (select all that apply) (Note A)

Biopsy, shave Biopsy, punch Biopsy, incisional Excision

Re-excision Lymphadenectomy, sentinel node(s)

Lymphadenectomy, regional nodes (specify):

_____ Other (specify):

_____ Not specified

Specimen Laterality

Right Left Midline Not specified

Tumor Site (Note B)

Specify (if known): _____ Not specified

Tumor Size (required only if tumor is grossly present)

Greatest dimension: ___ cm + Additional dimensions: ___ x ___ cm ___

Indeterminate (see "Comment")

Macroscopic Satellite Nodule(s) (required for excision specimens)

only)

___ Not identified ___ Present ___ Indeterminate

+ Macroscopic Pigmentation

+ ___ Not identified + ___ Present, diffuse + ___ Present, patchy/focal
+ ___ Indeterminate

Histologic Type (Note C)

Malignant melanoma ___ Melanoma, not otherwise classified ___
Superficial spreading melanoma ___ Nodular melanoma ___ Lentigo
maligna melanoma ___ Acral-lentiginous melanoma ___ Desmoplastic
and/or desmoplastic neurotropic melanoma ___ Melanoma arising from
blue nevus

+ Data elements preceded by this symbol are not required. However, these elements may be clinically important but are not yet validated or regularly used in patient management.

Skin • Melanoma

Melanoma 3.3.0.1

4

CAP Approved

Skin • Melanoma

Melanoma 3.3.0.1

___ Melanoma arising in a giant congenital nevus ___ Melanoma of
childhood ___ Nevoid melanoma ___ Persistent melanoma

___ Other (specify): _____

Maximum Tumor Thickness (Note D)

Specify: ___ mm At least ___ mm (see "Comment") ___ Indeterminate
(see "Comment")

+ Anatomic Level (Note D)

+ ___ I (Melanoma in situ) + ___ II (Melanoma present in but does not
fill and expand papillary dermis) + ___ III (Melanoma fills and expands
papillary dermis) + ___ IV (Melanoma invades reticular dermis) + ___

V (Melanoma invades subcutis)

Ulceration (Note E)

Present Not identified Indeterminate

Margins (select all that apply) (Note F)

Peripheral Margins Cannot be assessed Uninvolved by
invasive melanoma

Distance of invasive melanoma from closest peripheral margin: mm
(required for excisions only)

Specify location(s), if possible: _____
Involved by invasive melanoma

Specify location(s), if possible: _____
Uninvolved by melanoma in situ

Distance of melanoma in situ from closest margin: mm (required for
excisions only)

Specify location(s), if possible: _____
Involved by melanoma in situ

Specify location(s), if possible: _____

Deep Margin Cannot be assessed Uninvolved by invasive
melanoma

Distance of invasive melanoma from margin: mm (required for
excisions only) Involved by invasive melanoma

Mitotic Rate (Note G)

None identified $\geq 1/\text{mm}^2$ (specify number:)

Microsatellitosis (Note H)

Not identified Present Indeterminate Not applicable

+ Data elements preceded by this symbol are not required. However, these elements
may be 5 clinically important but are not yet validated or regularly used in patient
management.

CAP Approved

Skin • Melanoma

Melanoma 3.3.0.1

Lymph-Vascular Invasion (Note I)

Not identified Present Indeterminate

+ Perineural Invasion (Note J)

+ Not identified + Present + Indeterminate

+ Tumor-Infiltrating Lymphocytes (Note K)

+ Not identified + Present, nonbrisk + Present, brisk

+ Tumor Regression (Note L)

+ Not identified + Present, involving less than 75% of lesion + Present, involving 75% or more of lesion + Indeterminate

+ Growth Phase (select all that apply) (Note M)

+ Radial + Vertical + Indeterminate

Lymph Nodes (required only if lymph nodes are present in the specimen) (select all that apply) (Note N)

Number of sentinel nodes examined: _____ Total number of nodes examined (sentinel and nonsentinel): _____ Number of lymph nodes with metastases: _____ + Extranodal tumor extension:

+ Present + Not identified + Indeterminate

+ Size of largest metastatic focus: _____ (mm) (for sentinel node) + Location of metastatic tumor (for sentinel node)

+ Subcapsular + Intramedullary + Subcapsular and intramedullary

Pathologic Staging (pTNM) (Note O and Note P)

TNM Descriptors (required only if applicable) (select all that apply) _____ m (multiple) _____ r (recurrent) _____ y (posttreatment)

Primary Tumor (pT)

_____ pTX: _____ pT0: _____ pTis: pT1: Melanoma 1.0 mm or less in

thickness, with or without ulceration (see Note D) ___ pT1a: Melanoma 1.0 mm or less in thickness, no ulceration, <1 mitoses/mm² ___ pT1b: Melanoma 1.0 mm or less in thickness with ulceration and/or 1 or more mitoses/mm²

Primary tumor cannot be assessed (eg, shave biopsy or regressed melanoma) (see "Comment") No evidence of primary tumor Melanoma in situ (ie, not an invasive tumor: anatomic level I)

+ Data elements preceded by this symbol are not required. However, these elements may be clinically important but are not yet validated or regularly used in patient management.

CAP Approved

Skin • Melanoma

Melanoma 3.3.0.1

pT2: Melanoma 1.01 to 2 mm in thickness, with or without ulceration ___ pT2a: Melanoma 1.01 to 2.0 mm in thickness, no ulceration ___ pT2b: Melanoma 1.01 to 2.0 mm in thickness, with ulceration ___ pT3: Melanoma 2.01 to 4.0 mm in thickness, with or without ulceration ___ pT3a: Melanoma 2.01 to 4.0 mm in thickness, no ulceration ___ pT3b: Melanoma 2.01 to 4.0 mm in thickness, with ulceration ___ pT4: Melanoma greater than 4.0 mm in thickness, with or without ulceration ___ pT4a: Melanoma greater than 4.0 mm in thickness, no ulceration ___ pT4b: Melanoma greater than 4.0 mm in thickness, with ulceration

Regional Lymph Nodes (pN)

___ pNX: Regional lymph nodes cannot be assessed ___ pN0: No regional lymph node metastasis pN1: Metastasis in 1 regional lymph node ___ pN1a: Clinically occult metastasis (micrometastasis) ___ pN1b: Clinically apparent metastasis (macrometastasis) pN2: Metastasis in 2 to 3 regional nodes or intralymphatic regional metastasis without nodal metastasis

___ pN2a: ___ pN2b: ___ pN2c: ___ pN3:

Clinically occult metastasis (micrometastasis) Clinically apparent metastasis (macrometastasis) Satellite or in-transit metastasis without nodal metastasis Metastasis in 4 or more regional lymph nodes, or matted metastatic nodes, or in-transit metastasis or satellites(s) with metastasis in regional node(s)

No nodes submitted or found

Number of lymph nodes identified: Number containing metastases:

Matted nodes: Present

Not identified

Distant Metastasis (pM)

Not applicable pM1: Distant metastasis (documented in this specimen) + pM1a: Metastasis in skin, subcutaneous tissues, or distant lymph nodes + pM1b: Metastasis to lung + pM1c: Metastasis to all other visceral sites or distant metastasis at any site associated with an elevated

serum lactic dehydrogenase (LDH) + Specify site, if known:

+ Additional Pathologic Findings (select all that apply)

+ Nevus remnant + Other (specify):

+ Comment(s)

Note: For molecular genetic reporting, the CAP Melanoma Biomarker Template should be used. Pending biomarker studies should be listed in the Comments section of this report.

+ Data elements preceded by this symbol are not required. However, these elements may be clinically important but are not yet validated or regularly used in patient management.

Background Documentation Skin • Melanoma

Explanatory Notes

A. Procedure

Melanoma 3.3.0.1

Optimal evaluation of melanocytic lesions requires complete excision that incorporates the full thickness of the involved lesion removed intact.¹ "Shave" procedures that do not include the intact base of the lesion should be avoided. Similarly, "punch" procedures may not include intact lateral borders for assessment of symmetry and lateral circumscription, which can be essential for distinction of melanoma from melanocytic

nevus.^{2,3}

The use of frozen sections in biopsies or excisions of melanocytic lesions is strongly discouraged.⁴ Optimal histologic evaluation of cutaneous melanoma requires well-cut, well-stained hematoxylin-and-eosin (H&E) sections prepared from formalin-fixed paraffin-embedded tissue. Frozen sections of sentinel lymph nodes are similarly discouraged, because the manipulation required for intraoperative handling may decrease the sensitivity of the procedure.⁵

B. Anatomic Site

For cutaneous melanoma, prognosis may be affected by primary anatomic site.^{6,7}

C. Histologic Subtypes

The (modified) World Health Organization (WHO) classification⁷ of variants of malignant melanocytic neoplasms of the skin includes the following:

Superficial spreading melanoma Nodular melanoma Lentigo maligna melanoma Acral lentiginous melanoma Mucosal-lentiginous melanoma Desmoplastic/neurotropic melanoma Melanoma arising from blue nevus Melanoma arising from a giant congenital nevus Melanoma in childhood

Nevoid melanoma Persistent melanoma Melanoma, not otherwise classified

The WHO list is not exhaustive; this protocol does not preclude use of other diagnostic terms, for example, mucosal lentiginous melanoma, a form commonly observed in the vulva.

There is ongoing research to correlate molecular abnormalities in malignant melanoma, particularly *BRAF* mutations, with histologic parameters. Given the wide variety of reported mutations in melanoma⁸ and the lack of predictably effective targeted molecular therapy,⁹ practical application of such morphologic correlates remains an issue for future protocols.

D. Primary Tumor Thickness (Breslow Thickness) and Anatomic (Clark) Levels⁷ Maximum tumor thickness is measured with a calibrated ocular micrometer at a right angle to the adjacent normal skin. The upper point of reference is the granular layer of the epidermis of the overlying skin or, if the lesion is ulcerated, the base of the ulcer. The lower reference point is the deepest point of tumor invasion (ie, the leading

edge of a single mass or an isolated group of cells deep to the main mass).

If the tumor is transected by the deep margin of the specimen, the depth may be indicated as “at least ___ mm” with a comment explaining the limitation of thickness assessment.

Clark levels are defined as follows:

- I Intraepidermal tumor only
- II Tumor present in but does not fill and expand papillary dermis
- III Tumor fills and expands papillary dermis

Background Documentation Skin • Melanoma

Melanoma 3.3.0.1

1. IV Tumor invades into reticular dermis

2. V Tumor invades subcutis

Clark levels were previously a primary requirement for subclassifying pT1 lesions according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) 6th edition TNM classification system and are commonly reported. Anatomic level has been replaced by mitotic rate in the AJCC 7th edition tables for subclassifying pT1 lesions as T1a or T1b, but in the text and in a table comment of the AJCC chapter,¹⁰ Clark level IV or V is referred to as a tertiary criterion for T1b in cases with no ulceration and “if mitotic rate cannot be determined.” Clark level should therefore be reported whenever it would form the basis for upstaging T1 lesions.

The distinction of T1a versus T1b is of significant clinical importance, as the AJCC recommends that sentinel node examination be considered for melanomas stage T1b and above.

E. Ulceration

Ulceration is a dominant prognostic factor in cutaneous melanoma without metastasis,⁶ and if present, changes the pT stage from T1a to T1b. The presence or absence of ulceration must be confirmed on microscopic examination.¹¹ Melanoma ulceration is defined as the combination of the following features: full-thickness epidermal defect (including absence of stratum corneum and basement membrane); evidence of reactive changes (ie, fibrin deposition, neutrophils); and thinning, effacement, or reactive hyperplasia of the surrounding epidermis in the absence of trauma or a recent surgical procedure. Ulcerated

melanomas typically show invasion through the epidermis, whereas nonulcerated melanomas tend to lift the overlying epidermis. Overall, for patients with stage I and II melanomas, the 10-year survival rate is 50% if the tumor is ulcerated and 78% if the tumor is not ulcerated.¹² In Cox regression analyses of prognostic factors in cutaneous melanoma that include ulceration, a significantly worse prognosis and a higher risk of metastatic disease have been demonstrated for ulcerated versus non-ulcerated tumors of equivalent thickness.^{6,11}

There is a positive correlation between ulceration and thickness. For ulcerated tumors, the median thickness has been shown to be about 3 mm; for nonulcerated tumors, it is about 1.3 mm. Nevertheless, the adverse prognostic significance of melanoma ulceration has been shown to be independent of tumor thickness. For thin melanomas (1.0 mm or less in thickness), level of invasion is more predictive of survival outcome than ulceration. For melanomas greater than 1.0 mm, ulceration is more predictive than thickness.⁶ Recent studies suggest that ulceration may lose its independent prognostic significance when mitotic rate is taken into account.¹³

F. Margins

Microscopically measured distances between tumor and labeled lateral or deep margins are appropriately recorded for melanoma excision specimens because these neoplasms may demonstrate clinical "satellitosis." Nevertheless, a "safe minimum" margin has not been established in the literature. If a lateral margin is involved by tumor, it should be stated whether the tumor is in situ or invasive.

G. Mitotic Rate

A mitotic rate of 1 or more mitotic figure per square millimeter is a powerful adverse prognostic factor for cutaneous melanoma¹³ and will upstage pT1 lesions from pT1a to pT1b in the 7th edition of the AJCC staging manual. The AJCC recommended method¹⁰ is provided below:

"The recommended approach to enumerating mitoses is to first find the areas in the dermis containing the most mitotic figures, the so called hot spot. After counting the mitoses in the hot spot, the count is extended to adjacent fields until an area corresponding to 1 mm² is assessed. If no hot spot can be found and mitoses are sparse and randomly scattered throughout the lesion, then a representative mitosis is chosen and beginning with that field the count is then extended to adjacent fields until an area corresponding to 1 mm² is assessed. The count then is expressed as the number of mitoses/mm² (ie, an area corresponding to approximately four high power fields at 400x in most microscopes). To obtain accurate measurement, calibration of individual microscopes is

recommended. For classifying thin (≤ 1 mm) melanomas, the threshold for a nonulcerated melanoma to be defined as T1b is ≥ 1 mitoses/mm².

When the invasive component of tumor is < 1 mm² (in area), the number of mitoses present in 1mm² of dermal tissue that includes the tumor should be enumerated and recorded as a number per millimeter

Background Documentation Skin • Melanoma

Melanoma 3.3.0.1

squared. Alternatively, in tumors where the invasive component is < 1 mm² in area, the simple presence or absence of a mitosis can be designated as *at least* 1/mm² (ie, "mitogenic") or 0/mm² (ie, "nonmitogenic"), respectively. At some institutions when mitotic figures are not found after numerous fields are examined, the mitotic count has been described as " < 1 /mm²". For most tumor registries the designation " < 1 /mm²" equals 0 as has been customarily used in the past. This practice may be continued for historical data. For the future, we urge pathologists to list 0 or 1 or more, and this practice should also be demanded by clinicians.

It is a common and appropriate practice with small, thin melanomas to have the technician place multiple sections cut from the block on a single slide. As a guide, we suggest that no more than two slides with such multiple sections be evaluated so that exhaustive evaluation of the lesion is not performed."

Several points deserve emphasis: The enumerated mitoses must be melanocytic and *dermal*.

Implied by the "hot spot" method, as applied in the first paragraph above, is that *the identification of even a single mitosis in the dermal component, regardless of the size of that component, is sufficient to report the mitotic rate as greater than or equal to 1 per square millimeter and upstage a thin melanoma to pT1b*. This concept has been more explicitly elaborated upon in a recent paper.¹⁴

The apparent limit on "exhaustive evaluation" is interpreted as indicating that skin specimens containing melanoma should not be processed in a special manner to increase detection of mitoses, but rather should be processed in the same manner as other specimens in that laboratory.

Although the AJCC recommends reporting "0" rather than "none identified" or "less than 1," for the purposes of cancer registry reporting all of these terms should be considered equivalent and equally acceptable.

H. Microsatellitosis

Microsatellitosis is defined as the presence of tumor nests greater than 0.05 mm in diameter, in the reticular dermis, panniculus, or vessels beneath the principal invasive tumor but separated from it by at least 0.3 mm of normal tissue on the section in which the Breslow measurement was taken.¹⁵

See also Note O.

I. Vascular Invasion

At least one study¹⁶ has suggested that vascular invasion by melanoma correlates independently with worsened overall survival.

J. Perineural Invasion

Perineural invasion may be seen in melanoma, particularly desmoplastic-neuroid subtypes.⁷ This feature may correlate with an increased risk for local recurrence. It is suggested that the presence of perineural infiltration be noted in surgical pathology reports on melanomas.

K. Tumor-Infiltrating Lymphocytes

A paucity of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) is an adverse prognostic factor for cutaneous melanoma.¹⁷ Tumor-infiltrating lymphocytes may be assessed in a semiquantitative way, as defined below. To qualify as TILs, lymphocytes need to surround and disrupt tumor cells of the vertical growth phase.

TILs Not Identified: No lymphocytes present, or lymphocytes present but do not infiltrate tumor at all.

TILs Nonbrisk: Lymphocytes infiltrate melanoma only focally or not along the entire base of the vertical growth phase.

TILs Brisk: Lymphocytes diffusely infiltrate the entire base of the vertical growth phase (Figure 1, A) or the entire invasive component of the melanoma (Figure 1, B).

Background Documentation Skin • Melanoma

Melanoma 3.3.0.1

Figure 1. Brisk tumor-infiltrating lymphocytes. A, Lymphocytes diffusely infiltrate the entire base of the vertical growth phase. B, Lymphocytes infiltrate the entire invasive component of the melanoma.

L. Tumor Regression

Characteristic features of regression include replacement of tumor cells

by lymphocytic inflammation (definitional), as well as attenuation of the epidermis and nonlaminated dermal fibrosis with inflammatory cells, melanophagocytosis, and telangiectasia.

Complete regression carries adverse prognostic importance in invasive melanomas, as does regression involving more than 75% of the lesion.¹⁷

M. Growth Patterns and Phases

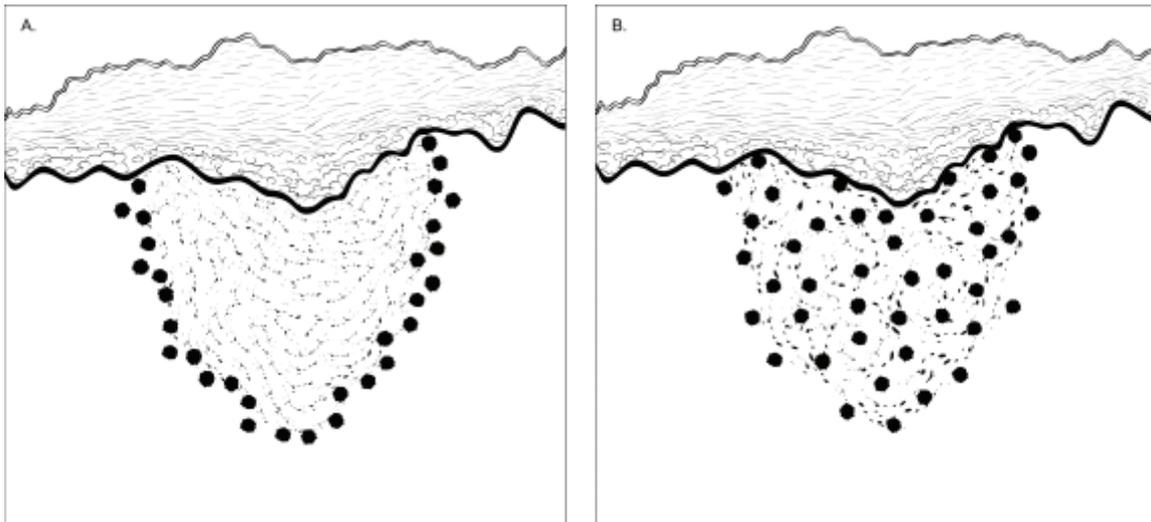
The prognostic significance of histologic type is less significant than the growth patterns and depth of infiltration displayed by those histologic types. For example, superficial spreading melanomas, by definition, demonstrate prominent radial growth and have a better prognosis than nodular melanomas, which predominantly demonstrate vertical growth.¹⁸

Radial Growth Phase: Tumor demonstrates a uniform cytological appearance and is generally wider than it is deep. One commonly applied criterion is presence of melanoma in situ 3 or more rete ridges beyond the invasive component.

Vertical Growth Phase: Vertical growth phase is an adverse prognostic factor for cutaneous melanoma. Nodular melanomas are by definition vertical growth phase tumors. Vertical growth pattern in superficial spreading melanoma is defined as the presence of 1 or more dermal clusters larger than the largest epidermal cluster and/or the presence of any mitotic activity in the dermis.¹⁹

N. Lymph Nodes

Removal of sentinel lymph nodes may be performed for patients with primary localized cutaneous melanomas with a thickness of 1 mm or greater, and recent data indicates that it also may be justified for lesions less than 1 mm thick (incidence of sentinel lymph node metastasis is about 4% to 6% in so-called thin melanomas versus about 15% for melanomas ≥ 1 mm thick).²⁰ Frozen section analysis of sentinel lymph nodes is not advised.⁵ Review of the H&E-stained slides from multiple levels through serially sectioned sentinel lymph nodes increases the sensitivity of detecting microscopic melanoma metastasis; routine analysis (H&E-stained sections of the cut surfaces of a simply bisected lymph node) may lead to a false-negative rate of 10% to 15%. The use of immunohistochemical stains (eg, for HMB-45 or MART-1) further increases the sensitivity of detection of microscopic melanoma metastases and should also be considered in the examination of sentinel lymph nodes. Although immunohistochemical staining should be used in conjunction with and not in place of standard histologic



Background Documentation Skin • Melanoma

Melanoma 3.3.0.1

examination, immunohistochemically identified micrometastases are accepted as representing greater than N0 disease by the 7th edition of the AJCC staging system.¹⁰

For histologic examination, whether for sentinel node analysis or for routine regional lymph node evaluation, the entire node, except tissue collected for consented research protocols, should be submitted. For routine evaluation, large lymph nodes may be bisected or sliced at 2-mm intervals, whereas smaller nodes (<5 mm) may be submitted whole.

A number of studies²¹⁻²³ have suggested the sentinel lymph node tumor burden or the pattern of metastasis in the sentinel node (such as the S Classification)²⁴ may be useful in predicting patients who have additional disease in nonsentinel nodes and thus would help select patients who might benefit from complete lymph node dissection. Investigators have suggested that the amount or pattern of the disease in the sentinel node may also serve as a prognostic factor. If such results are validated and found to be reproducible, then they may be an issue for future protocols.

Although not required for AJCC staging, current National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines²⁵ recommend recording the size and location of tumor present in a positive sentinel node. These are included as optional elements in this protocol.

O. TNM and Stage Groupings

The TNM Staging System of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the International Union Against Cancer (UICC) is

recommended by this protocol.^{10,26}

Changes in the 7th edition *AJCC Cancer Staging Manual* of importance to practicing pathologists include:

3. Assignment of pT1b status to lesions less than 1mm thick with 1 or more mitoses per mm² (
4. Relegation of Clark level IV or V to tertiary importance in assignment of pT1b status (
5. Classification of the presence of any nodal melanoma cells (including isolated tumor cells [ITCs]) as (nodal involvement (>pN0) (
6. Allowing purely immunohistochemical detection of nodal metastasis (Pathologic staging includes microstaging of the primary melanoma and pathologic information about the regional lymph nodes after partial or complete lymphadenectomy.¹⁰ (In virtually all studies of cutaneous melanoma, tumor thickness has been shown to be a dominant prognostic factor,^{7,10,16} and it forms the basis for the stratification of pT. Clark levels are also commonly used to indicate depth of invasion of the primary tumor,^{7,10,17,26} but are less predictive of clinical outcome than mitotic activity.²⁰ (By AJCC/UICC convention, the designation “T” refers to a primary tumor that has not been previously treated. The symbol “p” refers to the pathologic classification of the TNM, as opposed to the clinical classification, and is based on gross and microscopic examination of surgically removed tissues. pT entails a resection of the primary tumor or biopsy adequate to evaluate the highest pT category, pN entails removal of nodes adequate to validate lymph node metastasis, and pM implies pathologic examination of distant lesions. **(T Category Considerations** (Pathologic (microscopic) assessment of the primary tumor is required for proper staging. Therefore, excision of the primary tumor, rather than incisional biopsy, is advised. The T classification of melanoma is based on the thickness of the primary tumor, presence or absence of ulceration, mitotic rate, and in some cases its anatomic level of invasion (see also Notes D, E, and G). **(N Category Considerations (see also Note N)** (The regional lymph nodes are the most common sites of metastasis. The widespread use of cutaneous lymphoscintigraphy, lymphatic mapping, and sentinel lymph node biopsies has greatly enhanced the ability to identify the presence of lymph node metastasis.¹⁰ By convention, the term regional lymph nodal metastasis refers to disease confined to 1 draining nodal basin or 2 contiguous draining nodal basins, as in patients with nodal disease in combinations of

femoral/iliac, axillary/supraclavicular, cervical/supraclavicular, axillary/femoral, or bilateral axillary or femoral metastases. Metastasis to nondraining nodal basin(s) is considered M1 disease.

Background Documentation Skin • Melanoma

Melanoma 3.3.0.1

Isolated Tumor Cells, Micrometastasis, and Sentinel Lymph Nodes^{27,28} The previous edition of this protocol employed the use of ITC terminology analogous to that published for breast cancer. The 7th edition staging system defines nodal involvement by the presence of *any* tumor cells regardless of quantity, size, or mode of detection (ie, >pN0).

Sentinel lymph node identification and evaluation may be included in the surgical approach to cutaneous melanoma. A sentinel lymph node is defined as the first node to receive lymphatic drainage from a primary tumor. There may be more than 1 sentinel node for some tumors. The clinical rationale for sentinel lymph node identification and separate evaluation is based on the assumption that metastatic involvement of a sentinel node increases the likelihood that other, more distant nodes may also contain metastatic disease. Conversely, if sentinel nodes are negative, other regional nodes would be less likely to contain metastasis.

In almost all studies using Cox regression analysis, either the number of regional lymph nodes containing metastases or the percentage of regional nodes containing metastases more strongly predicted outcome than the size of metastasis.^{6,11,29} Patients with 1 involved lymph node have longer survivals compared to patients with any combination of 2 or more involved nodes, regardless of the size of the metastasis. In their review of reported studies, the AJCC Melanoma Staging Committee found no compelling evidence that the gross dimension of lymph nodes metastases was an independent predictor of outcome.³⁰

Micrometastasis versus Macrometastasis¹⁰ The AJCC 7th edition staging system defines *micrometastasis* as nodal metastasis diagnosed after pathologic examination of sentinel lymph node biopsy or completion lymphadenectomy (if performed), in patients without clinical or radiologic evidence of metastasis, ie, “clinically occult.” *Macrometastases* are defined as clinically detectable nodal metastases confirmed by therapeutic lymphadenectomy or when nodal metastasis exhibits gross extracapsular extension. Because complete clinical staging information may not always be available to the pathologist, it may be advisable in cases with bulky nodal disease to add a comment to the report to the effect that if nodal disease was clinically apparent, that upstaging to pN1b or pN2b would be appropriate and that clinical correlation is needed. Centers receiving nodal dissections routinely may wish to make

submission of presence or absence of clinical adenopathy part of their standard requisition data.

In-transit metastasis/satellitosis is used in the 7th edition AJCC staging system for definition of N2c disease. Satellitosis by definition occurs within 2 cm of the primary tumor. In-transit metastasis is defined as intralymphatic tumor in skin or subcutaneous tissue more than 2 cm from the primary tumor but not beyond the nearest regional lymph node basin. The presence of in-transit metastasis between the primary tumor and the regional lymph nodes portends a poor prognosis.

The presence of clinical or microscopic satellite lesions around a primary melanoma and in-transit metastases both portend a poor prognosis, and an analysis of the available data by the AJCC Melanoma Staging Committee revealed no significant difference in survival between the two, both of which are associated with a prognosis equivalent to multiple lymph node metastases.¹⁰

M Category Considerations

The category “MX” has been eliminated from the AJCC/UICC TMN system.¹⁰ Unless there is clinical or pathologic evidence of distant metastasis the stage is classified as clinical M0 (ie, no distant metastasis). pM should *only* be reported when metastases have been documented by pathologic examination, that is, pM1 disease. pMX and pM0 should *not* be reported by the pathologist.

Pathologic Stage Groupings

Stage 0 Stage IA Stage IB

Stage IIA

Tis N0 M0

23. T1a N0 M0

24. T1b N0 M0

- T2a N0 M0

- T2b N0 M0

T3a N0 M0

13

Background Documentation

Skin • Melanoma

Melanoma 3.3.0.1

Stage IIB

Stage IIC Stage IIIA

Stage IIIB

Stage IIIC

Stage IV

T3b N0 T4a N0 T4b N0 T1-4a N1a T1-4a N2a T1-4b N1a T1-4b N2a T1-4a N1b T1-4a N2b T1-4a N2c T1-4b N1b T1-4b N2b T1-4b N2c Any T N3 Any T Any

M0 M0

N M1

Note that for cutaneous melanoma, clinical and pathologic stage groupings differ for stage III. The complete clinical stage groupings are shown below for comparison.

Clinical Stage Groupings

Stage 0 Tis Stage IA T1a Stage IB T1b

T2a Stage IIA T2b T3a Stage IIB T3b T4a Stage IIC T4b

Stage III Any T Stage IV Any T

TNM Descriptors^{10,26}

N0 M0 \geq N1 M0 Any N M1

For identification of special cases of TNM or pTNM classifications, the “y,” “r,” and “a” prefixes are used. Although they do not affect the stage grouping, they indicate cases needing separate analysis.

Post-therapy stage (yTNM) documents the extent of the disease for patients whose first course of therapy includes systemic or radiation treatment prior to surgical resection or when systemic therapy or radiation is primary treatment with no surgical resection. The extent of disease is classified using the same T, N, and M definitions and identified as post-treatment with a “yc” or “yp” prefix (ycT, ycN, ycTNM; ypT, ypN, ypTNM).

Retreatment classification (rTNM) is used because information gleaned from therapeutic procedures and from extent of disease defined clinically may be prognostic for patients with recurrent cancer after a disease-free interval. It is important to understand that the rTNM classification does not change the original clinical or pathologic staging of the case.

Autopsy classification (aTNM) is used to stage cases of cancer not recognized during life and only recognized postmortem.

Additional Descriptors^{10,26}

Residual Tumor (R)

Tumor remaining in a patient after therapy with curative intent (eg, surgical resection for cure) is categorized by a system known as R classification, as follows.

14

Background Documentation

Skin • Melanoma

Melanoma 3.3.0.1

RX Presence of residual tumor cannot be assessed

- R0 No residual tumor
- R1 Microscopic residual tumor
- R2 Macroscopic residual tumor

For the surgeon, the R classification may be useful to indicate the known or assumed status of the completeness of a surgical excision. For the pathologist, the R classification is relevant to the status of the margins of a surgical resection specimen. That is, tumor involving the resection margin on pathologic examination may be assumed to correspond to residual tumor in the patient and may be classified as macroscopic or microscopic according to the findings at the specimen margin(s).

Lymph-Vascular Invasion Lymph-vascular invasion (LVI) indicates whether microscopic lymph-vascular invasion is identified and includes lymphatic invasion, vascular invasion, or lymph-vascular invasion. By AJCC/UICC convention, LVI does not affect the T category indicating local extent of tumor unless specifically included in the definition of a T category.

P. Pretreatment Serum Lactate Dehydrogenase and Serum Albumin

Data from numerous studies have suggested that an elevated serum level of LDH is a stage-independent prognostic factor for decreased survival in melanoma. In these studies, pretreatment LDH elevation has been variably defined as serum levels greater than 200 to 225 U/L or as levels elevated above the reference range of the reference laboratory.^{6,12,31} It is recommended that any elevation above reference range should be checked by repeat LDH testing after at least 24 hours. For stage IV melanoma, a decreased serum albumin level (≤ 3.5 to 4.0 g/dL) has also been shown to be an independent adverse prognostic factor.^{6,12,31}

References

- Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, et al. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:579-586.
- Stell VH, Norton HJ, Smith KS, Salo JC, White RL Jr. Method of biopsy and incidence of positive margins in primary melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:893-898.
- Sober AJ, Balch CM. Method of biopsy and incidence of positive margins in primary melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:274-275.
- Smith-Zagone MJ, Schwartz MR. Frozen section of skin specimens. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129:1536-1543.
- Scolyer RA, Thompson JF, McCarthy SW, Gershenwald JE, Ross MI, Cochran AJ. Intraoperative frozen-section evaluation can reduce accuracy of pathologic assessment of sentinel nodes in melanoma patients. *J Am Coll Surg*. 2005;201:821-823. Author reply: *J Am Coll Surg*. 2005(5);201:823-824.
- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*. 2001;19:3622-3634.
- LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A, eds. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Skin Tumors*. Lyon, France: IARC Press; 2006.
- Fecher LA, Cummings SD, Keefe MJ, Alani RM. Toward a molecular classification of melanoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:1606-1620.
- Becker JC, Kirkwood JM, Agarwala SS, Dummer R, Schrama D, Hauschild A. Molecularly targeted therapy for melanoma: current

reality and future options. *Cancer*. 2006;107:2317-2327.

- Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CA, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2009.
- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2001;19:3635-3648.
- Balch CM. Cutaneous melanoma: prognosis and treatment results worldwide. *Semin Surg Oncol*. 1992;8:400-414.
- Barnhill RL, Katzen J, Spatz A, Fine J, Berwick M. The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol*. 2005;32:268-273.
- Piris A, Mihm M, Duncan L. AJCC melanoma staging update: impact on dermatopathology practice and patient management. *J Cutan Pathol*. 2011;38:394-400.

Background Documentation Skin • Melanoma

Melanoma 3.3.0.1

- Harrist TJ, Rigel DS, Day CL Jr, et al. "Microscopic satellites" are more highly associated with regional lymph node metastases than is primary melanoma thickness. *Cancer*. 1984;53:2183-2187.
- Straume O, Akslen LA. Independent prognostic importance of vascular invasion in nodular melanomas. *Cancer*. 1996;78:1211-1219.
- Crowson AN, Magro CM, Mihm MC. Prognosticators of melanoma, the melanoma report, and the sentinel lymph node. *Mod Pathol*. 2006;19(Suppl 2):S71-S87.
- Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Halpern NB, Maddox WA. A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. *Ann Surg*. 1978;188:732-742.
- Lefevre M, Vergier B, Balme B et al. Relevance of vertical growth pattern in thin level II cutaneous superficial spreading melanomas. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:717-724.
- Bedrosian I, Faries MB, Guerry D 4th, et al. Incidence of sentinel node metastasis in patients with thin primary melanoma (≤ 1 mm) with

vertical growth phase. *Ann Surg Oncol*. 2000;7:262-267.

21. Gershenwald JE, Andtbacka RH, Prieto VG, et al. Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma. *J Clin Oncol*. 2008 Sep 10;26(26):4296-4303.

- van Akkooi AC, Nowecki ZI, Voit C, et al. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg*. 2008;248(6):949-955.
- Dewar DJ, Newell B, Green MA, Topping AP, Powel B, Cook MG. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol*. 2004 August 15;22:3345-3349.

24. Starz H, Siedlecki K, Balda BR. Sentinel lymphonodectomy and S-Classification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(3)(suppl):162S-168S.

25. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Melanoma.

Available at:

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf.

Accessed April 3, 2009.

- Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind Ch, eds. *UICC TNM Classification of Malignant Tumours*. 7th ed. New York, NY: Wiley-Liss; 2009.
- Singletary SE, Greene FL, Sobin LH. Classification of isolated tumor cells: clarification of the 6th edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *Cancer*. 2003;98:2740-2741.
- Scheri RP, Essner R, Turner RR, Ye X, Morton DL. Isolated tumor cells in the sentinel node affect long-term prognosis of patients with melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2861-2866.
- Buzaid AC, Tinoco LA, Jendiroba D, et al. Prognostic value of size of lymph node metastases in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 1995;13:2361-2368.
- Schuchter LM. Review of the 2001 AJCC staging system for cutaneous malignant melanoma. *Curr Oncol Rep*. 2001;3:332-337.

- Eton O, Legha SS, Moon TE, et al. Prognostic factors for survival of patients treated systemically for disseminated melanoma. *J Clin Oncol.* 1998;16:1103-1111.

