

I

Universidad Abierta Interamericana



**MELANOMA:
Resultados del tratamiento en
pacientes con melanoma cutáneo
superficial**

AUTOR: *Aybar Maino, Jerónimo*

Tutor: Moretti, Ernesto
Co-Tutor: Sylvestre Begnis, Gustavo

2009

INDICE

1.	Resumen	3
2.	Introducción	4
2.1	Definición	4
2.2	Epidemiología	5
2.3	Factores de riesgo	5
2.4	Clínica	6
2.5	Biología tumoral	7
2.6	Clasificación	8
2.7	Diagnóstico	13
2.8	Sospecha clínica de melanoma cutáneo. Actitud	16
2.9	Tratamiento	16
2.10	Problema	22
2.11	Objetivos	22
3.	Material y métodos	22
3.1	Diseño	22
3.2	Población	23
3.3	Criterios de inclusión	23
3.4	Selección de la muestra	23
3.5	Variables y su operalización	23
3.6	Procesamiento y análisis de datos	24
4.	Resultados	25
5.	Discusión	32
6.	Conclusión	34
7.	Referencias	35
8.	Anexos	39
8.1	Anexo 1: Codificación	39
8.2	Anexo 2: Base de datos	41

1. Resumen

Objetivo: Evaluar resultados de una serie de casos de melanoma cutáneo superficial. Material y métodos: Se seleccionaron todos los casos de melanoma cutáneo con Breslow ≤ 1 mm tratados en el Instituto de Oncología y Especialidades Médicas de Rosario entre los años 1980 - 2009, obteniéndose un total de 142 pacientes. Se evaluó la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad mediante el método de Kaplan Meier. Para comparar la sobrevida entre los dos grupos definidos (breslow ≤ 0.75 mm y >0.75 mm) se utilizó el test de Mantel-Cox.

Resultados: La edad promedio fue de 47.6 años, de los cuales hubo 61,4% mujeres y 38,6% hombres. Sólo el 8.3% tenía algún antecedentes de patología maligna y que el 4.1% contaba con antecedentes familiares de melanoma. La ubicación anatómica mas frecuente fue el tronco (48 %). Los tipos histológicos mas frecuentes fueron el Superficial (75,7%) y el Lentigo Maligno (13,6%). La clasificación de Clark fue tipo I en un 9 %, II: 50%, III: 35% y IV: 6% de los casos. Según Breslow se observó que casi el 60% de los casos tratados con melanoma superficial tenían un espesor ≤ 0.75 mm. La fase de crecimiento en este tipo de tumores fue similar (51% radial vs. 49% vertical). El 84% de los casos presentó bajo índice mitótico. El 69% evidenció lesión névica asociada, sólo el 12% de los tumores tenía ulceración. A todos se les aplicó el tratamiento local (Resección local ampliada). En todos los casos los márgenes fueron libres. De ellos, al 22.9% se les hizo la biopsia de ganglio centinela, que sólo fue positiva en un caso y se le completó el tratamiento con linfadenectomía. El 5.7% de pacientes con linfadenectomía corresponde a la parte histórica de la serie, antes de 1992, año en el que comenzó a realizarse el ganglio centinela. En esta patología la evolución fue satisfactoria. El 93% se encontraba libre de enfermedad. La mortalidad por esta causa fue baja (2.1%). Conclusiones: El melanoma cutáneo superficial tiene buen pronostico si es diagnosticado y tratado en estadios precoces de la enfermedad. Palabras claves: Melanoma Cutáneo Superficial, Espesor de Breslow. Sobrevida Global, Sobrevida Libre de Enfermedad

2. Introducción

2.1 Definición

El melanoma es un tumor maligno originado a partir de los melanocitos. Estas son células que durante el desarrollo embrionario, migraron desde la cresta neural hasta diversos tejidos de origen ectodérmico donde producen la melanina, como la piel, mucosas, retina o leptomeninges. En estas localizaciones se ha demostrado gran potencial de transformación maligna, pero el sitio más asociado a transformación maligna es la piel. Los melanocitos no siguen un patrón de tejido como el resto de las células epidérmicas y no poseen estructuras de contacto intercelular como ellas, por lo que muestran tendencia a separarse después de la mitosis, esta característica podría explicar al menos en parte, una cierta tendencia a la diseminación precoz de las células tumorales.¹²

En los últimos años se han realizado considerables esfuerzos para identificar factores de riesgo asociados al incremento en la incidencia de melanoma maligno en la población blanca mundial.⁸

Si bien nuestro país no tiene datos epidemiológicos oficiales, las cifras extraoficiales y la extrapolación con datos de otros países, permite suponer un aumento anual de la incidencia de este tumor entre 3 y 5% en la última década.¹

En el futuro, el pronóstico de esta patología implicaría evaluaciones moleculares en células tumorales o en la sangre, uno de estos sería el Ki67, un marcador de proliferación celular, asociado al riesgo de metástasis.¹²⁻¹³

La National Cancer Database (NCDB), estima que el 91.2 % de melanomas son cutáneos, 5.3 % oculares, 1.3% mucosas, 2.2% no se detecta el sitio primario.¹²

2.2 Epidemiología

Según los datos epidemiológicos actuales, la incidencia del melanoma aumenta claramente en forma progresiva, tanto por la mejoría de las técnicas de diagnóstico como por el envejecimiento de la población. Sin embargo, este aumento de incidencia no se corresponde con un aumento de la mortalidad, lo que refleja un diagnóstico más precoz en la actualidad y una mejoría en los métodos terapéuticos.

Por ello, es fundamental la información y educación a la población general sobre el factor de riesgo que pueda propiciar este tumor.²

La presencia de metástasis sistémicas de melanoma suele ser indicadora de rápido desenlace fatal: sólo entre el 5% y el 10% de los pacientes sobreviven a los 5 años.⁶⁻⁸

Se manifiesta preferentemente en personas de piel clara con mayor sensibilidad al sol, pero puede ocurrir en cualquier otro grupo étnico.⁷

En EEUU el melanoma es el sexto cáncer más diagnosticado y la edad media de aparición se extrapola desde los 51 años en 1970 a los 57 años en el año 2003.¹⁵

Sin embargo, la edad media de diagnóstico de melanoma en comparación con otros tumores sólidos es baja, ya que el cáncer de colon la edad de aparición es a los (73 años), pulmón (70 años) o próstata (68 años).¹⁴

2.3 Factores de riesgo

Los factores de riesgo para melanoma exponen como principal desarrollador a la radiación ultravioleta.¹²

Estudios recientes continúan apoyando a la asociación entre la radiación ultravioleta y el melanoma. La radiación ultravioleta C es generalmente absorbida por la capa de ozono. La radiación ultravioleta B está asociada a la pigmentación de la piel estimulando los melanocitos. Sin embargo la radiación ultravioleta A está más asociada con lesiones crónicas por el sol.¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹

Otros factores de riesgo importantes son:

- ❖ Raza blanca, rubios o pelirrojos, de ojos claros, azules
- ❖ Antecedentes familiares de melanoma
- ❖ Historia personal de melanoma u otros cánceres cutáneos no melanoma
- ❖ Múltiples nevos melanocíticos
- ❖ Nevos displásicos o atípicos
- ❖ Nevo melanocítico congénito, especialmente los de gran tamaño.
- ❖ Fotosensibilidad
- ❖ Dificultad para broncearse
- ❖ Tratamientos de fotoquimioterapia (PUVA) previos.
- ❖ Oficinistas o profesionales que trabajan en ambientes libres
- ❖ Uso de camas solares²¹⁻²²
- ❖ Fotoeducación y fotoprotección inadecuados.

2.4 Clínica

El síntoma principal es generalmente un lunar, una llaga, una masa o un tumor sobre la piel. Cualquier cambio en el aspecto de una lesión pigmentada de la piel, con el tiempo es una señal de advertencia.

En 70% de las lesiones tempranas el paciente detecta agrandamiento o cambio de color.

Las lesiones pigmentadas pueden ser evaluadas rápidamente con la regla del ABCD, basándose en especial en los cambios de dichas lesiones.

A: ASIMETRÍA (al dividir la lesión en dos mitades, una es diferente a la otra)

B: BORDES IRREGULARES (bordes desiguales)

C: COLOR (mezcla de marrón, negro, azul, rojo, blanco, o sin pigmentación)

D: DIAMETRO (diámetro mayor a seis milímetros)

Como los melanomas provienen de melanocitos, y estos producen melanina, la mayoría son distinguidos por la pigmentación.

Cuando presentan tienen la mayoría de las características del ABCD, es fácilmente el diagnóstico, Sin embargo los melanomas no siempre presentan estas características.¹²

La incidencia de melanoma es igual en hombres y mujeres, sin embargo los hombres presentan mayor riesgo de desarrollarlo.²³

La localización de los tumores tiene relevancia pronóstica, ya que los melanomas de la cabeza y el cuello tienen un pronóstico desfavorable respecto a los del tronco o extremidades. Los melanomas en sitios acrales tienen peor pronóstico que los de las extremidades.²⁴

En todos los casos la corrección por los factores histológicos de pronóstico resta valor a la localización como indicador.

2.5 Biología Tumoral

Crecimiento radial y crecimiento vertical:

Este concepto marca la diferencia existente con respecto a la evolución biológica de los distintos melanomas cutáneos.

- ❖ **La fase de Crecimiento Radial**, marca un clon de melanocitos atípicos con tendencia a permanecer en el espesor epidérmico y en la dermis superficial por un tiempo relativamente largo.
- ❖ **La fase de Crecimiento Vertical**, indica un proceso más agresivo de infiltración cutánea, siendo la probabilidad metastásica muy alta. Esto puede suceder de inicio, como en el melanoma Nodular, o desarrollarse a lo largo del tiempo en las otras formas clínicas.⁸

2.6 Clasificación

El melanoma puede clasificarse en cuatro patrones de crecimiento principales, que se definen de acuerdo con sus características macroscópicas, y se correlacionan con su tiempo de evolución:¹⁻⁷⁻¹¹⁻²⁵

Melanoma de extensión superficial (MES): Tipo más común (70 %) Generalmente es plano e irregular en forma y color, con sombras variables de negro y café. Puede ocurrir a cualquier edad y en cualquier parte del cuerpo y es más común en las personas de raza blanca. Se encuentra la mayoría de las veces en el tronco y en las extremidades y esta comúnmente asociado a la exposición solar.

Melanoma nodular (MN): Generalmente empieza como un área elevada de color azul-negro oscuro o rojo-azulado, aunque algunos no tienen color. Se observa en el 20 % de los casos.

Melanoma Lentigo maligno (LMM): Generalmente aparece en las personas de edad avanzada. Ocurre más comúnmente en la piel dañada por el sol en la cara, el cuello y los brazos. Las áreas de piel anormal generalmente son grandes, planas y de color bronceado con manchas cafés entremezcladas. Se observa entre el 10-20% de los casos.

Melanoma lentiginoso acral (MAL): Forma menos común de melanoma (5%). Generalmente ocurre en las palmas de las manos, las plantas de los pies o por debajo de las uñas y es más común en las personas de raza negra. Es independiente de la exposición a luz ultravioleta.

Melanoma Desmoplásico-Neurotrópico: Subtipo poco frecuente, agresivo en forma local y asociado a una tasa elevada de recurrencias locales. Se desarrolla con mayor frecuencia en la piel de la cabeza y el cuello expuesta al sol de individuos de edad avanzada, por lo general durante la sexta y la séptima décadas de la vida.

Melanoma recidivante: El melanoma recidivante es resistente a la mayoría de las terapias sistémicas estándar, y todos los pacientes recién diagnosticados deberán ser

considerados aptos para ensayos clínicos. La cirugía es la terapia más eficaz para la recidiva aislada en los sitios en los que se puede realizar (entre los cuales se incluyen los ganglios linfáticos, la piel, el cerebro, pulmón, hígado y los sitios gastrointestinales).

A pesar de que el melanoma avanzado es relativamente resistente a la terapia, se ha informado que varios modificadores de respuesta biológica y fármacos citotóxicos producen respuestas objetivas.

Los nevos congénitos son posibles precursores del melanoma, aunque el grado de riesgo depende del tamaño de la lesión. El embarazo no compromete la evolución del melanoma.

El melanoma metastático primario desconocido se define por la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales o a distancia confirmadas en forma histológica en un individuo sin antecedentes ni evidencias de melanoma cutáneo, mucoso u ocular primario.

Los melanomas pediátricos pueden dividirse en prepuberales y postpuberales. Los primeros se dividen en: congénitos (en útero al nacimiento), infantil (desde el nacimiento hasta el año), y de la infancia (desde el año hasta la pubertad).⁷

Se ha comprobado que el llegar a un acuerdo entre patólogos en lo que corresponde al diagnóstico histológico de los melanomas y de las lesiones pigmentadas benignas que han sido estudiadas, es algo considerablemente variable. Uno de estos estudios encontró que hubo discordancia en el diagnóstico del melanoma versus lesiones benignas en 37 de los 140 casos examinados por un panel de dermatólogos expertos en la materia.

En la clasificación histológica del melanoma cutáneo el mayor acuerdo se obtuvo en lo que respecta al espesor de Breslow y la presencia de ulceración, mientras que el grado de acuerdo fue precario en cuanto a las otras características histológicas tales como el grado de infiltración de Clark, la presencia de regresión y la infiltración linfocítica.

En otro estudio, 38% de los casos examinados por un panel de patólogos expertos en la materia hubo dos interpretaciones más que fueron discordantes. Estos estudios muestran de manera convincente que el distinguir entre las lesiones benignas pigmentadas y los melanomas iniciales puede resultar muy difícil y que incluso los dermatólogos con experiencia pueden sostener opiniones divergentes. Para reducir la posibilidad de llegar a un diagnóstico falso en un paciente determinado, es importante obtener una segunda opinión proveniente de un patólogo independiente debidamente calificado.

El micro-estadio del melanoma maligno se determina mediante el examen histológico de toda la lesión.

El grosor vertical de la lesión en milímetros (clasificación de Breslow) o por el grado anatómico de la infiltración local (clasificación de Clark). El estadio de Breslow (espesor) reproduce mejor y predice con mayor precisión el comportamiento posterior del melanoma maligno en lesiones mayores de 1 mm de espesor. Para lograr exactitud en la clasificación del microestadio del tumor primario se requiere que un patólogo con experiencia haga una evaluación histológica concienzuda del espécimen en su totalidad. Los cálculos pronósticos deberán modificarse de acuerdo al sexo y sitio anatómico así como también de acuerdo con la evaluación clínica e histológica.

Clasificación de Clark (grados de infiltración)

- ❖ Grado I: Lesiones que solo implican a la epidermis (melanoma in situ); no es una lesión invasora.
- ❖ Grado II: Infiltración de la dermis papilar, pero no alcanza la interfase papilar reticular de la dermis.
- ❖ Grado III: Infiltración ocupa y expande la dermis papilar, pero no penetra la dermis reticular.
- ❖ Grado IV: Infiltración en la dermis reticular pero no en el tejido subcutáneo.
- ❖ Grado V: Infiltración a través de la dermis reticular en el tejido subcutáneo.

El Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC), ha designado los estadios mediante clasificación TNM, para definir el melanoma.

Definiciones TNM

Tumor primario (T)

- TX:** No puede evaluarse el tumor primario (por ejemplo, biopsia de raspado o melanoma que ha regresado)
- T0:** No hay prueba de tumor primario
- Tis:** Melanoma in situ
- T1:** Tumor mide $\leq 1,0$ mm de grosor, con ulceración o sin esta
 - T1a: Tumor mide $\leq 1,0$ mm de grosor y en el grado II o III de Clark sin ulceración
 - T1b: Tumor mide $\leq 1,0$ mm de grosor y el grado IV o V de Clark con ulceración
- T2:** Tumor mide $> 1,0$ mm pero $< 2,0$ mm de grosor con ulceración o sin esta
 - T2a: Tumor mide $> 1,0$ mm pero $\leq 2,0$ mm de grosor sin ulceración
 - T2b: Tumor mide $> 1,0$ mm pero $\leq 2,0$ mm de grosor y con ulceración
- T3:** Tumor mide $> 2,0$ mm pero $\leq 4,0$ mm de grosor con ulceración o sin esta
 - T3a: Tumor mide $> 2,0$ mm pero $\leq 4,0$ mm de grosor sin ulceración
 - T3b: Tumor mide $> 2,0$ mm pero $\leq 4,0$ mm de grosor, con ulceración
- T4:** Tumor mide $> 4,0$ mm de grosor con ulceración o sin esta
 - T4a: Tumor mide $> 4,0$ mm de grosor sin ulceración
 - T4b: Tumor mide $> 4,0$ mm de grosor con ulceración

Ganglios linfáticos regionales (N)

- NX:** No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
- N0:** No hay metástasis de los ganglios linfáticos regionales
- N1:** Metástasis a un solo ganglio linfático
 - N1a: Metástasis (microscópica) clínicamente oculta
 - N1b: Metástasis (macroscópica) clínicamente obvia
- N2:** Metástasis a 2 o 3 ganglios regionales o metástasis regional intralinfática sin metástasis nodal
 - N2a: Metástasis (microscópica) clínicamente oculta
 - N2b: Metástasis (macroscópica) clínicamente obvia
 - N2c: Metástasis satélite o en tránsito sin metástasis a los ganglios linfáticos
- N3:** Metástasis en más de cuatro ganglios regionales, ganglios filtrados o metástasis en tránsito o metástasis en satélite(s) con ganglios regionales metastásicos

Metástasis a distancia (M)

- MX:** No puede evaluarse la metástasis a distancia
- M0:** No hay metástasis a distancia
- M1:** Metástasis a distancia
 - M1a: Metástasis a la piel, tejidos subcutáneos, o ganglios linfáticos distantes
 - M1b: Metástasis pulmonar
 - M1c: Metástasis a otros sitios viscerales o metástasis a distancia a cualquier sitio relacionado con una dehidrogenasa de suero láctico elevada

Clasificación clínica

La clasificación clínica incluye microclasificación del melanoma primario o evaluación radiológica o clínica de la metástasis. Por convención esta debe asignarse después de una escisión completa del melanoma primario con evaluación clínica en la metástasis distante y regional.

Estadio 0:	Tis, N0, M0
Estadio IA:	T1a, N0, M0
Estadio IB:	T1b, N0, M0 - T2a, N0, M0
Estadio IIA:	T2b, N0, M0 - T3a, N0, M0
Estadio IIB:	T3b, N0, M0 - T4a, N0, M0
Estadio IIC:	T4b, N0, M0
Estadio III:	Cualquier T, N1, M0 - Cualquier T, N2, M0 - Cualquier T, N3, M0
Estadio IV:	Cualquier T, cualquier N, M1

Clasificación patológica del AJCC

Con la excepción del estadio clínico 0 o estadio clínico IA (entre pacientes que tienen un riesgo bajo de complicación linfática y que no requieren evaluación patológica de sus ganglios linfáticos) la clasificación patológica incluye una microclasificación del melanoma primario e información patológica sobre los ganglios linfáticos regionales después de una biopsia centinela, y si se indica, una linfadenectomía completa.

Estadio 0:	Tis, N0, M0
Estadio IA:	T1a, N0, M0
Estadio IB:	T1b, N0, M0 - T2a, N0, M0
Estadio IIA:	T2b, N0, M0 - T3a, N0, M0
Estadio IIB:	T3b, N0, M0 - T4a, N0, M0
Estadio IIC:	T4b, N0, M0
Estadio IIIA:	T1-4a, N1a, M0 - T1-4a, N2a, M0
Estadio IIIB:	T1-4b, N1a, M0 - T1-4b, N2a, M0 - T1-4a, N1b, M0 - T1-4a, N2b, M0 - T1-4a/b, N2c, M0
Estadio IIIC:	T1-4b, N1b, M0 - T1-4b, N2b, M0 - T1-4b, N2c, M0 - Cualquier T, N3, M0
Estadio IV:	Cualquier T, cualquier N, M1

2.7 Diagnóstico

La utilización de métodos complementarios de diagnóstico aumenta la certeza diagnóstica en la mayoría de las lesiones pigmentadas.

La mayoría de los melanomas son identificados por el mismo paciente o la familia, lo que indica que cada vez más se los está educando a los pacientes en la detección del melanoma.²⁶

Por lo general, el médico solicita estudios de laboratorio y métodos de diagnóstico por imágenes frente a tres condiciones principales:

1. En pacientes asintomáticos con melanomas primarios de alto riesgo (nodulares, gruesos, ulcerados, desmoplásicos-nevrotropos, en localizaciones especiales, etc.), con el fin de detectar enfermedad metastásica subclínica incipiente, para estadificarlos (pronóstico) y poder ofrecerles alternativas terapéuticas.
2. En pacientes con melanomas primarios tratados, que desarrollan sintomatología sospechosa de metástasis, para confirmar la presunción clínica.
3. En pacientes con metástasis de melanoma confirmadas, para investigar el grado de diseminación, reestadificarlo (valor predictivo) y convenir qué hacer o qué no hacer; por ejemplo, evitar tratamientos quirúrgicos agresivos innecesarios.³

El diagnóstico está basado en tres pilares básicos:⁵

- ❖ Interrogatorio
- ❖ Examen Clínico
- ❖ Histopatología

Historia Clínica¹

- a) Asentar fototipo (Clasif. Fitzpatrick: I a VI) . Color de ojos y cabellos.

- b) Registrar los cambios de la lesión en cuanto a tamaño, forma, color, elevación y consistencia (lesiones preexistentes o nuevas). Indicar el tiempo en que acontecieron estos cambios.
- c) Interrogar sobre antecedentes de prurito, dolor, sangrado, costras, erosión y/o ulceración.
- d) Documentar antecedentes personales y o familiares de melanoma, cánceres de piel no melanoma, y/o nevos displásicos y/o nevos congénitos.
- e) Otros. (Ej.: antecedentes de quemaduras solares en la niñez o infancia)

Examen Físico¹

Los requisitos básicos para el diagnóstico cutáneo son: buena iluminación y magnificación con lupa y/o dermatoscopio. Puede ser útil el examen con luz de Wood.

- a) Ubicar la lesión.
- b) Evaluar dichas lesiones en cuanto al ABCDE
- c) Inspeccionar y palpar alrededor de la lesión y áreas de drenaje linfático para el hallazgo de satelitosis y/o metástasis en tránsito.
- d) Palpar ganglios linfáticos (los regionales en particular) para detectar metástasis.
- e) Examinar y palpar exhaustivamente toda la superficie cutánea, incluyendo mucosas y faneras en busca de otros melanomas, metástasis, nevos congénitos y/o displásicos.

Histopatología¹

El predictor más importante de riesgo metastático es el grado de invasión, medido desde la capa granular de la piel ala base de la lesión primaria. Esta fue descrita por Alexander Breslow. Sin embargo encontramos otros predictores histológicos y clínicos que tienen relevancia para estimar el riesgo futuro de metástasis y mortalidad. Estos incluye la edad, invasión angiolímfática, índice mitótico, genero,

lugar de presentación corporal, etc.²⁷ La ulceración de la lesión primaria es un factor pronóstico negativo y muy importante a la hora de evaluar el melanoma.²³

Informe Histopatológico

Su confección correcta es de gran valor diagnóstico, epidemiológico y para los Registros Tumorales. Todo Informe Histopatológico de Melanoma debe incluir: Edad y sexo del paciente, diagnóstico, localización anatómica, espesor (Breslow), nivel (Clark), fase de crecimiento tumoral: radial y/o vertical, ulceración, satélites microscópicos, respuesta linfocitaria (intensidad y tipo), tipo celular en la fase de crecimiento vertical, presencia de fenómenos de regresión tumoral, descripción de los márgenes, recuento mitótico(6 o más mitosis por mm^2).²⁸⁻²⁹

La invasión angiolinfática tiene pronóstico negativo y estas lesiones satélites microscópicas están asociadas a peor pronóstico.²⁸

Estadios clínicos

En el estudio del melanoma debemos incluir la utilización de la Radiografía de Tórax y la Ecografía abdominal o una Tomografía de Tórax y Abdomen superior, para el seguimiento de la enfermedad avanzada. Los laboratorios (FAL, LDH, otros) no se utilizan en los primeros estadios por la poca significancia de los mismos en ese momento.

La Tomografía de cerebro se estipula que se podría usar en casos avanzados (mayores a 10 mm de diámetro).

La Tomografía por emisión de positrones, ha demostrado una participación relevante en la detección de la enfermedad metastásica. En pacientes con melanoma avanzado, es más sensible, y al menos tan específica como la TAC y la RMN. La sensibilidad es la más alta (>90%) para metástasis mayores a 10 mm de diámetro. La TEP es superior a la TAC para la identificación de metástasis en ganglios linfáticos. Está indicada en melanoma primario con espesor de Breslow mayor de 4 mm, en

pacientes asintomáticos. Es el método ideal para estadios avanzados (III-IV) de melanoma cuando se sospecha metástasis en tejidos blandos, mediastino y abdomen.

2.8 Sospecha clínica de melanoma cutáneo: Actitud

El Servicio de Dermatología realizará la biopsia de todas las lesiones cutáneas que diagnostique como sospecha clínica de melanoma cutáneo. La pieza de biopsia será remitida al Servicio de Anatomía Patológica para su estudio histológico y emisión del informe anatomopatológico específico.

En todos los casos de diagnóstico histológico de melanoma cutáneo el informe anatomopatológico se debe emitir y ser valorado por el Servicio de Dermatología en el plazo de una semana.

El informe anatomopatológico es el primer documento clínico que va a establecer el diagnóstico de certeza de melanoma. En este documento se debe recoger de forma precisa toda la información histopatológica que se ha demostrado relevante para la evaluación del tratamiento y pronóstico del paciente.

En el informe anatomopatológico se describirá el tipo histológico de melanoma y las características de infiltración del tumor.

Al paciente con diagnóstico histológico de melanoma cutáneo se le asignará la estadificación inicial de la enfermedad en base a las etapas anatomopatológicas del melanoma cutáneo del American Joint Cancer Committee (AJCC).

El Servicio de Dermatología asignará a cada paciente la ruta asistencial prevista para las distintas Etapas diagnósticas

2.9 Tratamiento

Los melanomas que no se han diseminado más allá del sitio en el cual se originaron son altamente curables. La mayoría de éstos consisten en lesiones delgadas que no han infiltrado más allá de la dermis papilar (grado de Clark +II;

espesor de Breslow ≤ 1 mm). El tratamiento para el melanoma localizado consiste en escisión quirúrgica con márgenes proporcionales al microestadio de la lesión primaria; en la mayoría de lesiones de 2 mm o menos de grosor esto significa 1 cm de márgenes radiales de rescisión. En profundidad, hasta la aponeurosis, puede o no resecarse.

Los melanomas con un espesor de Breslow de 2 mm o más, son todavía curables en una proporción significativa de los pacientes, pero el riesgo de presentar metástasis sistémicas o de ganglios linfáticos aumenta conforme aumenta el grosor de la lesión primaria. El tratamiento local para estos melanomas consiste en escisión quirúrgica con márgenes basados en el grosor de Breslow y su ubicación anatómica.

En la mayoría de los melanomas de más de 2 mm de grosor, esto significa 2 cm de márgenes de escisión radial. Estos pacientes también deberían tomarse en cuenta para realizarles una biopsia de ganglios linfáticos seguida de una resección completa ganglionar, si los ganglios centinela son microscópica o macroscópicamente positivos. La biopsias de los ganglios centinelas deben llevarse a cabo preferentemente antes de practicarse una escisión amplia del melanoma primario para asegurarse de un mapeo linfático preciso.

Algunos melanomas que se han diseminado a los ganglios linfáticos regionales pueden ser curables por medio de una escisión local amplia del tumor primario y remoción de los ganglios linfáticos regionales afectados. En un ensayo aleatorio, controlado, el interferón adyuvante de dosis altas ha mostrado aumentar la supervivencia general (SG) sin recaídas cuando se le comparó con la observación sola.

Los médicos deben estar conscientes que los regímenes con altas dosis de interferón conllevan efectos secundarios substanciales, y por tanto los pacientes deben ser vigilados de cerca. La terapia adyuvante con dosis más bajas de interferón, no han mostrado de forma coherente, que tienen un efecto ya sea en la SG o en la supervivencia sin recaída. La quimioterapia adyuvante no mejora la supervivencia.

El melanoma que se ha diseminado a sitios distantes pocas veces se puede curar con terapia estándar, a pesar de que al tratarse con dosis altas de interleucina-2 (IL-2) se ha informado que produce una tasa de respuesta durable en un número pequeño de pacientes. En pacientes con metástasis sistémicas confinadas a un sitio anatómico, la supervivencia a largo plazo ocasionalmente se logra realizando una resección completa de toda la enfermedad metastásica.

Se ha informado que el melanoma maligno es el tumor que con más frecuencia tiende a retroceder espontáneamente, pero la incidencia de regresiones espontáneas completas es de menos de 1%.¹¹

Estadios 0 y I

Los melanomas Estadio 0 podrán ser tratados mediante escisión, con márgenes mínimos pero microscópicamente libres.

En Estadios I, las pruebas actuales indican que las lesiones <2 mm de grosor pueden ser tratadas conservadoramente con márgenes de escisión radial de 1-2 cm. No se ha mostrado ningún beneficio con la disección electiva de los ganglios linfáticos regionales en los melanomas en estadio 1. Sin embargo, el mapeo linfático y biopsia ganglionar centinela en pacientes que presentan tumores de grosor intermedio o que se han ulcerado, podrían permitir la identificación de aquellos individuos con enfermedad ganglionar oculta que podrían beneficiarse de una linfadenectomía regional y terapia adyuvante.

Estadio II

Las pruebas actuales indican que en los melanomas con grosor entre 2 y 4 mm, los márgenes quirúrgicos necesitan ser ≥ 2 cm. Existen pocos datos para servir de guía en el tratamiento de pacientes con melanomas >4 mm de grosor; sin embargo, la mayoría de las pautas recomiendan márgenes de 3 cm siempre que sea anatómicamente posible.

La biopsia de ganglios linfáticos centinela y mapeo linfático se ha utilizado para evaluar la presencia de metástasis oculta de los ganglios regionales de pacientes con enfermedad en estadio II, potencialmente identificando aquellos individuos que podrían obviar la morbilidad de la disección regional de ganglios linfáticos y los individuos que podrían beneficiarse de la terapia adyuvante. La precisión diagnóstica de la biopsia de ganglio linfático centinela ha sido demostrada en varios estudios con una tasa de falso negativo de 0 a 2%. Mediante la utilización de azul demetileno y un medicamento radiofarmacéutico el cual se inyecta en el lugar del tumor primario, puede detectar el primer ganglio linfático en la cuna linfática que drena la lesión, extirparse, y examinarse microscópicamente. Si se detecta un melanoma metastásico se puede llevar a cabo una linfadenectomía regional completa a manera de segundo procedimiento. Para asegurar la identificación precisa del ganglio linfático centinela se debe llevar a cabo un mapeo linfático y extirpación del ganglio linfático centinela antes de la escisión amplia del melanoma primario.

Estadio III

Escisión local amplia del tumor primario con márgenes de hasta 3 cm dependiendo del grosor y ubicación del tumor, con injerto cutáneo según sea necesario para cerrar el defecto resultante. Un estudio controlado en pacientes de alto riesgo de recurrencia después de una cirugía potencialmente curativa de melanoma en manejo adyuvante con interferón a altas dosis después de un seguimiento medio muestra una significativa prolongación de la supervivencia. Los médicos deben estar conscientes que los regímenes de altas dosis tienen efectos tóxicos.

En combinación el PET scan con una TAC tórax-abdominal ofrece niveles de sensibilidad y especificidad suficientes para el estudio de extensión de los pacientes con melanoma en estadio clínico III y IV

Estadio IV

Se considera que un paciente diagnosticado de melanoma cutáneo está en estadio IV cuando presenta una o varias recidivas a distancia de la zona de exéresis de la lesión primitiva. La recidiva se puede presentar en cualquier localización, piel y tejido celular subcutáneo, ganglios linfáticos no regionales y metástasis viscerales.

Todas las estrategias terapéuticas diseñadas para estos pacientes tienen como objetivos principales la mejora de la calidad de vida y el aumento de la supervivencia.

El melanoma metastásico a sitios distantes con ganglios linfáticos puede ser paliado por medio de una linfadenectomía regional. Las metástasis aisladas en el pulmón, tracto gastrointestinal, región ósea u ocasionalmente en el cerebro, pueden ser paliadas mediante resección con una supervivencia a largo plazo ocasional. La radioterapia puede proporcionar alivio sintomático en el caso de metástasis cerebrales, óseas y viscerales.

El melanoma avanzado es resistente a la mayoría de las terapias sistémicas estándar, y todos los pacientes recién diagnosticados deberán ser considerados idóneos para ensayos clínicos. A pesar de que el melanoma avanzado es relativamente resistente a la terapia, se ha informado que varios modificadores de respuesta biológica y fármacos citotóxicos producen respuestas objetivas.

La tasa de respuesta objetiva a la dacarbazina (DTIC) y las nitrosoureas, carmustina (BCNU) y lomustina (CCNU), es de aproximadamente 10 a 20%. Las respuestas por lo general son de vida corta, oscilan entre tres y seis meses, aunque pueden ocurrir remisiones a largo plazo en un número limitado de pacientes que obtienen una respuesta completa.

Las dos terapias biológicas que parecen ser más activas contra el melanoma son interferón alfa e interleucina-2 (IL-2).

Las tasas de respuesta para interferón oscilan entre 8 y 22% y la administración a largo plazo, diaria o tres veces a la semana parece superior a la administración una vez a la semana o en horarios más intermitentes. La respuesta a los regímenes IL-2 es similar, en un margen de 10 a 20%.

Combinaciones de quimioterapia y biológicos (quimio-inmunoterapia o bioquimioterapia) han sido probadas con respecto a la quimioterapia sola.³⁰⁻³¹

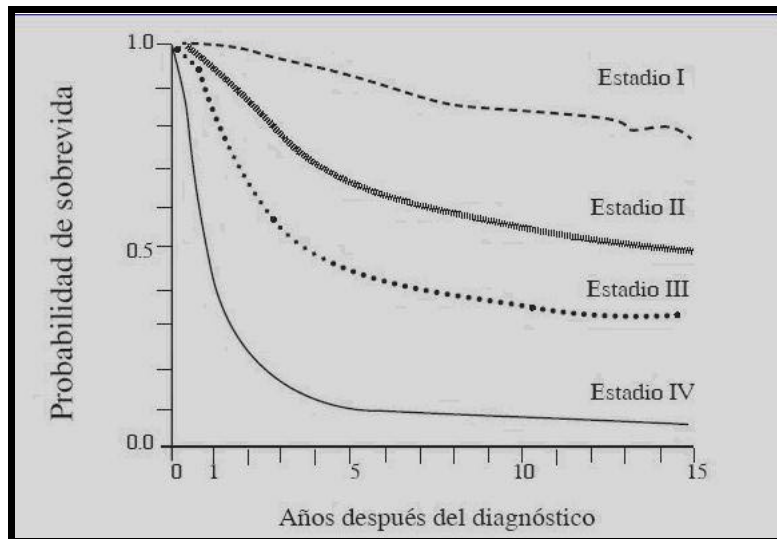
Márgenes quirúrgicos para la extirpación del melanoma primario en relación al espesor tumoral	
Espesor tumoral	Margen de extirpación en cm
In situ	5 mm, para conseguir la extirpación completa
=1 mm	1 cm
1-2 mm	1-2 cm
2-4 mm	2 cm
>4 mm	2-3 cm

La resección de metástasis aisladas de la piel, individuales o localizadas, visceral o cerebral está relacionada en determinados pacientes a una supervivencia prolongada.

Radioterapia paliativa para los huesos, columna vertebral o metástasis cerebral.

OPCIONES TERAPEUTICAS

1. Terapia biológica paliativa o quimioterapia en ensayos clínicos en estadio I y estadio II.
2. El tratamiento paliativo con interleucina-2 o interferón puede, en ocasiones, dar como resultado una supervivencia prolongada.
3. Los pacientes deberán ser considerados aptos para ensayos clínicos en los que se esté evaluando nuevas formas de quimioterapia o terapia biológica con (anticuerpos monoclonales específicos, interleukina, e interferones) o vacunas.



RELACION ENTRE EL ESTADIO DE LA ENFERMEDAD Y LA SOBREVIDA

2.10 Problema

¿Cuáles son los resultados del tratamiento brindado a un grupo de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo superficial, que consultaron a una institución privada de Rosario entre los años 1980 - 2009?

2.11 Objetivos

General: Evaluar resultados de una serie de casos de melanoma cutáneo superficial tratados en una institución privada de Rosario entre 1980 y 2009, expresados como supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

Secundario: Comparar la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad entre los grupos, Breslow ≤ 0.75 y Breslow > 0.75 .

3 Material y métodos

3.1 Diseño

Estudio observacional de corte transversal

3.2 Población

Pacientes con diagnóstico de melanoma tratados en el Instituto de Oncología y Especialidades de Rosario entre los años 1980 y 2009. El total de casos de esta serie es de 478.

3.3 Criterios de inclusión

- ❖ Diagnóstico de melanoma cutáneo superficial
- ❖ Índice de Breslow ≤ 1 mm

3.4 Selección de la muestra

Se seleccionaron todos los casos de melanoma cutáneo con Breslow ≤ 1 tratados en el Instituto de Oncología y Especialidades Médicas, obteniéndose un total de 142 pacientes. Esto es el 30% de todos los pacientes tratados en esta Institución.

Se revisaron las Historias Clínicas y los informes de Anatomía Patológica de los pacientes seleccionados. La información fue volcada en una ficha diseñada para esta investigación.

3.5 Variables y su operacionalización

- ❖ Edad: Variables discreta en años
- ❖ Sexo: Variable nominal
- ❖ Antecedentes: variables resumen de otras variables nominales dicotómicas (presencia – ausencia)
 - Personales de melanoma
 - Personales de otros cánceres
 - Familiares de melanoma
 - Familiares de otros cánceres

- ❖ Localización: Variable nominal (Cabeza y cuello - Tronco - Miembros)
- ❖ Tratamiento: Variable nominal (Resección local ampliada - Ganglio centinela - Linfadenectomía)
- ❖ Nivel de Clark: Variable ordinal (I – II – III – IV)
- ❖ Tipo histológico: Variable nominal (Diseminativo - Lentigo maligno – Nodular – Acrolentiginoso – Amelanocítico – In situ)
- ❖ Otros factores histopatológicos
 - Ulceración: Variable dicotómica (Presencia – Ausencia)
 - Fase de crecimiento: Variable nominal (Radial – Vertical)
 - Índice Mitótico: Variable ordinal (I – II – III)
 - Reacción del huésped: Variable dicotómica (Presencia – Ausencia)
 - Fenómeno regresivo: Variable dicotómica (Presencia – Ausencia)
 - Invasión vascular: Variable dicotómica (Presencia – Ausencia)
- ❖ Evolución: Variable nominal (Libre de enfermedad - Vivo con enfermedad - Muerto por enfermedad - Muerto por otra causa)
- ❖ Sobrevida: Variable discreta en meses
 - Global (período transcurrido entre la fecha de cirugía y la fecha de último control o fecha de óbito)
 - Libre de enfermedad (período transcurrido entre la fecha de cirugía y la fecha de recaída)

3.6 Procesamiento y análisis de datos

La información obtenida fue codificada para permitir su mejor manejo. Se diseñó una base de datos en Excel.

Se realizó un análisis descriptivo con el cálculo de distribución de frecuencias relativas para las variables nominales y ordinales; como así también medidas de tendencia central (promedio – mediana) y de dispersión (error estándar – rango) para las variables cuantitativas.

Se evaluó la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad mediante el método de Kaplan Meier. Para comparar la supervivencia entre los dos grupos definidos se utilizó el test de Mantel-Cox. El nivel de significancia fijado fue de 0.05. Se usó el programa SPSS versión 17.1.

4 Resultados

Evaluando la distribución etárea de la población estudiada se vio que más del 75% es mayor de 35 años. La edad promedio fue de 47.6 años (EE=1.19) coincidiendo la mediana (r: 18-83) (Fig. 1)

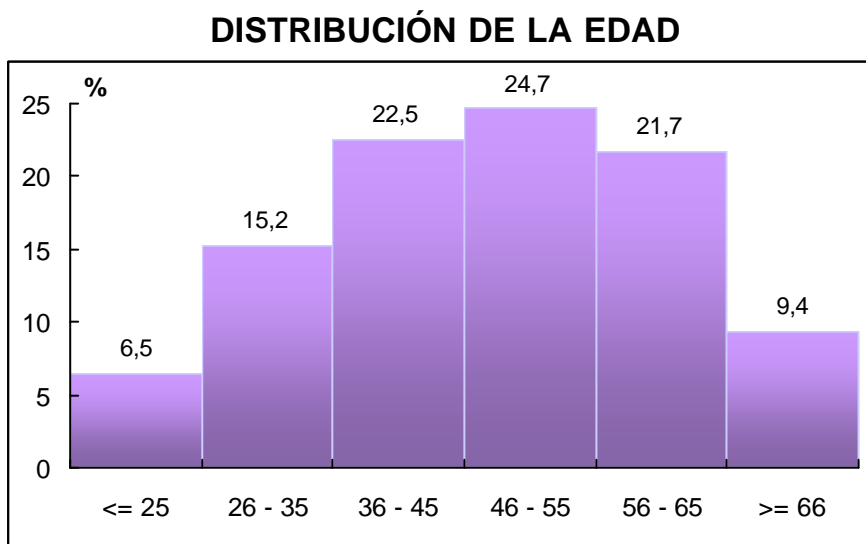


Fig. 1

El 61.4% de los casos fue en mujeres (Fig. 2)

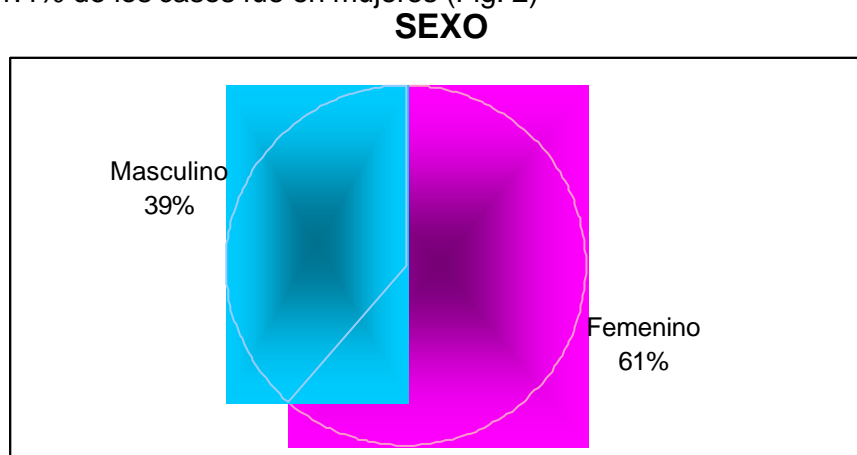


Fig. 2

Si bien los antecedentes son un factor de riesgo, se encontró que sólo el 8.3% tenía algún antecedentes de patología maligna y que el 4.1% contaba con antecedentes familiares de melanoma (Fig. 3)

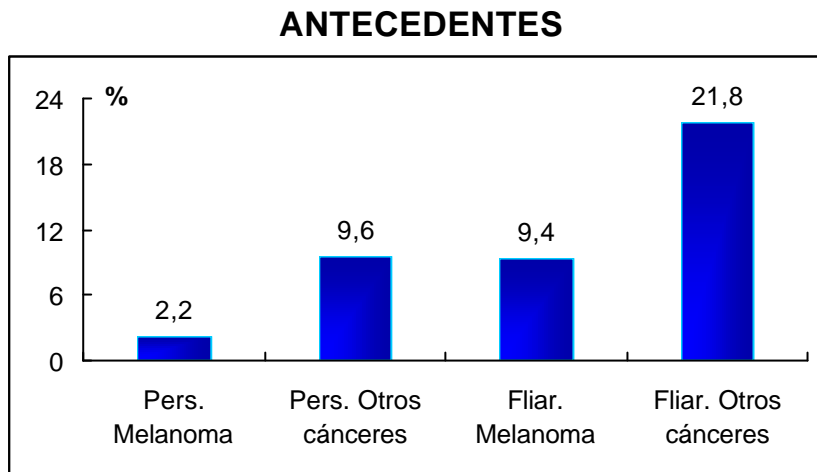


Fig. 3

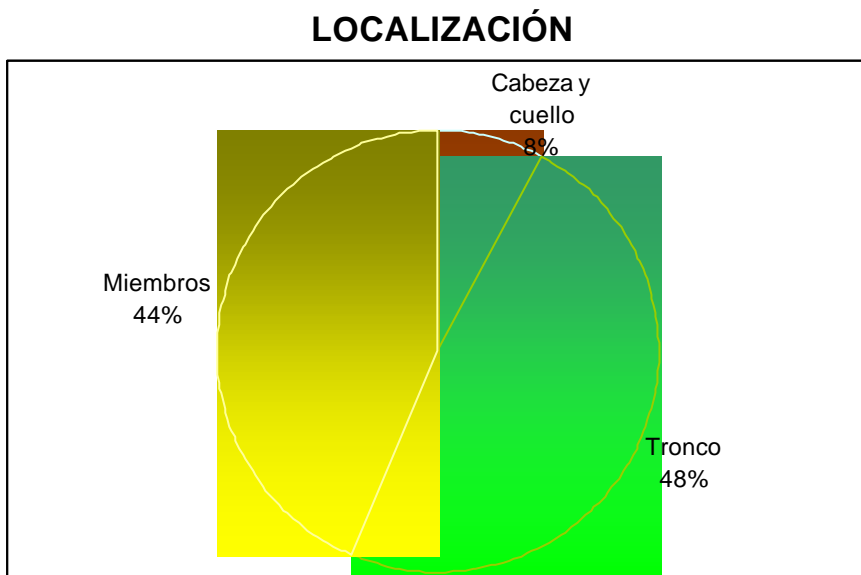


Fig. 4

El tronco y los miembros (superiores e inferiores) fueron las ubicaciones más frecuentes, 48.6% y 43.7% respectivamente (Fig. 4)

TRATAMIENTO

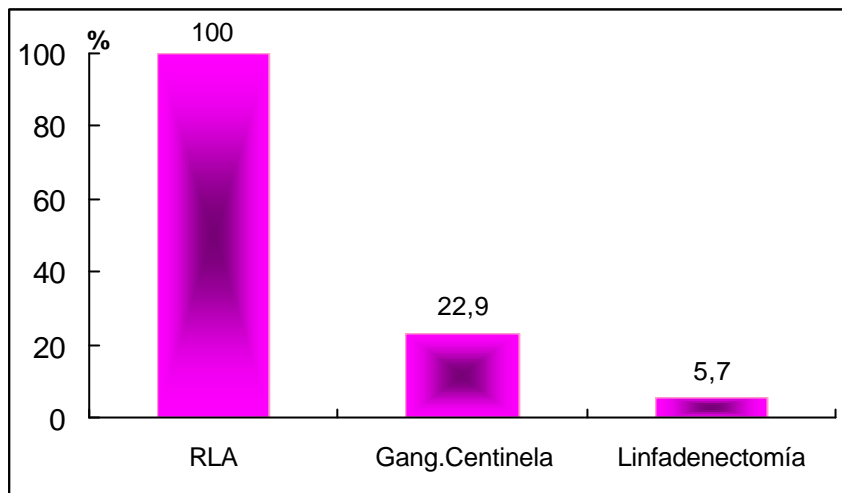


Fig. 5

A todos se les aplicó el tratamiento local (Resección local ampliada). En todos los casos los márgenes fueron libres. (Fig. 5) De ellos, al 22.9% se les hizo la biopsia de ganglio centinela, que sólo fue positiva en un caso y se le completó el tratamiento con linfadenectomía. El 5.7% de pacientes con linfadenectomía corresponde a la parte histórica de la serie, antes de 1992, que el año en que comenzó a realizarse el ganglio centinela.

ESPESOR DE BRESLOW

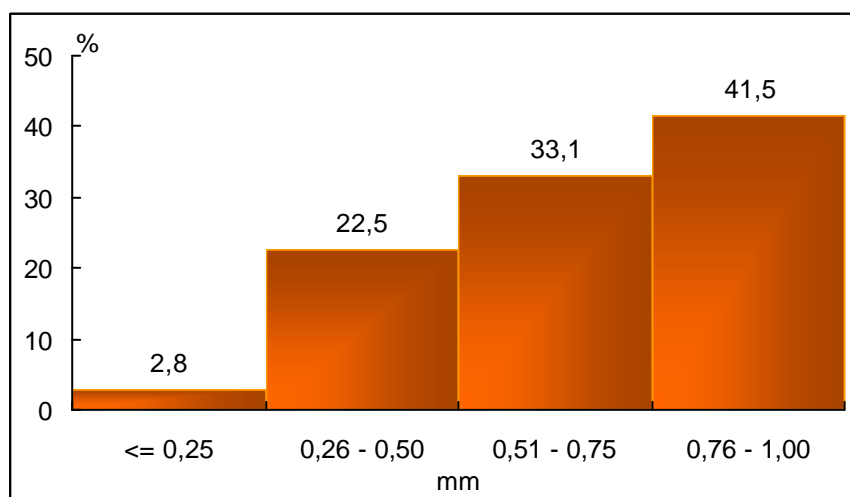


Fig. 6

Se observó que casi el 60% de los casos tratados con melanoma superficial tenían un espesor <= 0.75 mm. El promedio fue de 0.71 mm(EE:0.02) y una mediana de 0.745 mm. (Fig. 6)

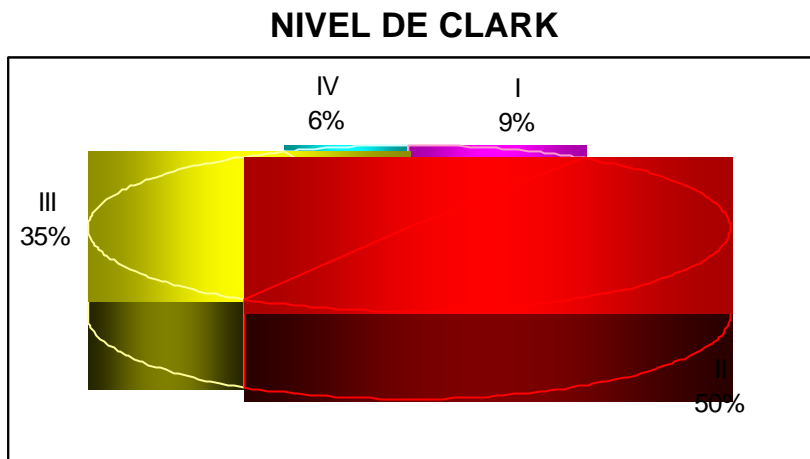


Fig. 7

En cuanto al grado de infiltración se encontró que el 85% de los casos corresponde a lesiones con infiltración de la dermis papilar pero que no penetra la dermis reticular (II-III). (Fig. 7)

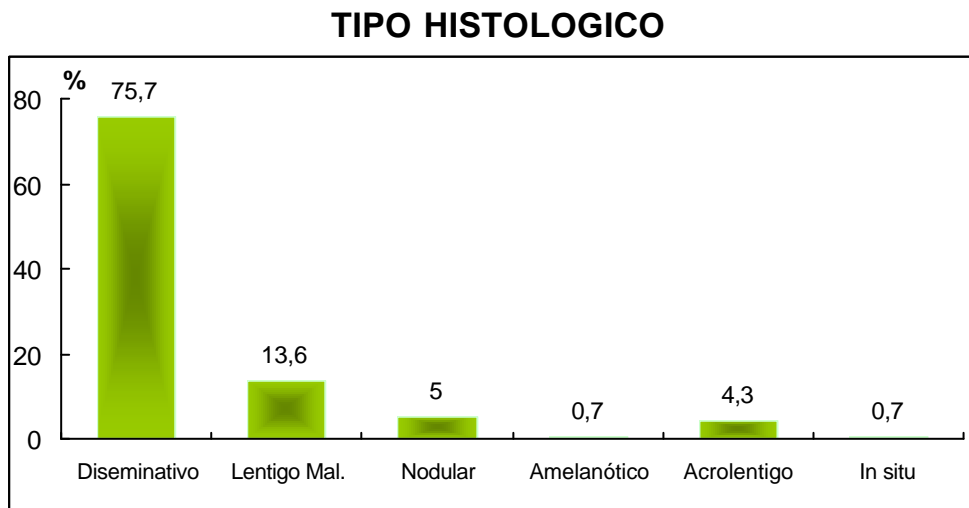


Fig. 8

Los tipo histológicos más frecuente fueron el diseminativo superficial (75.7%) y el lentigo maligno (13.6%). (Fig. 8)

FASE DE CRECIMIENTO

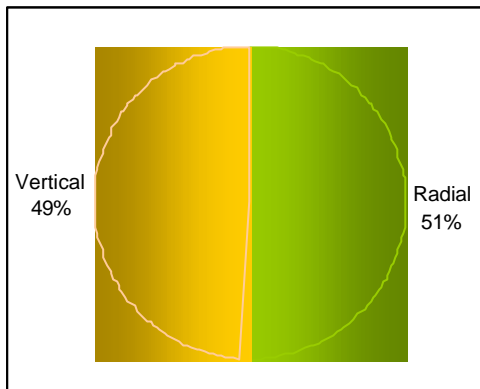


Fig. 9

INDICE MITOTICO

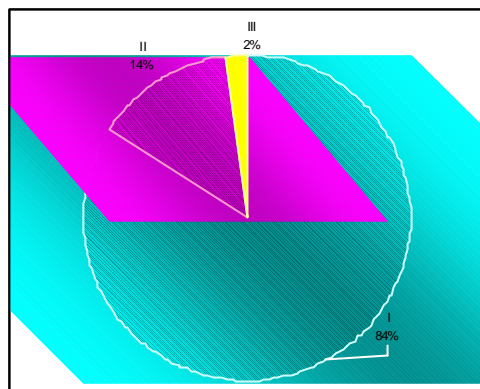


Fig. 10

Con respecto a los factores histopatológicos evaluados, se observó que la fase de crecimiento en este tipo de tumores fue similar (51% radial vs. 49% vertical). (Fig.9)

El 84% de los casos presentó un bajo índice mitótico. (Fig. 10)

El 69% evidenció lesión névica asociada, sólo el 12% de los tumores estudiados tenía ulceración. (Fig. 11)

PRESENCIA DE OTROS FACTORES HISTOPATOLÓGICOS

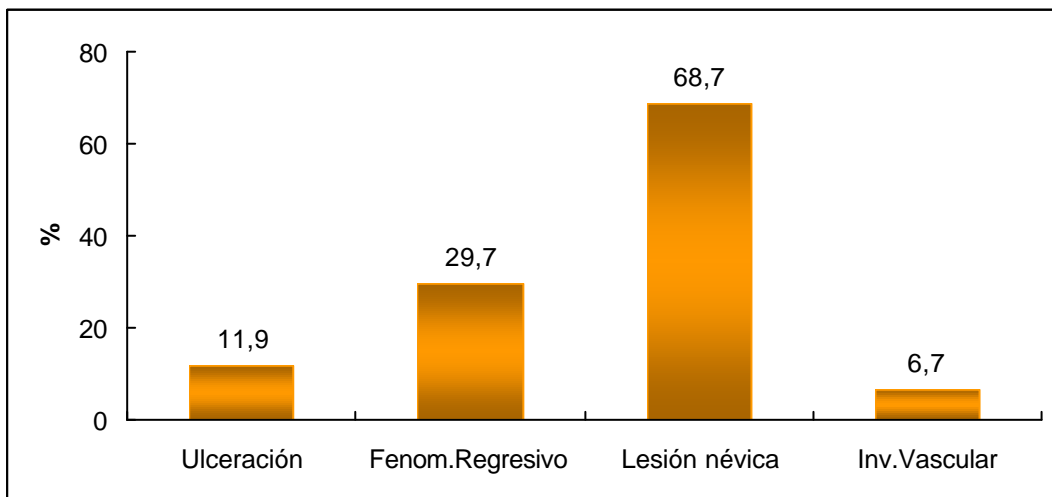


Fig. 11

Tabla 1: EVOLUCION

	N	%
Libre de enfermedad	132	93.0
Vivo con enfermedad	3	2.1
Muerto por enfermedad	3	2.1
Muerto por otra causa	4	2.8

En esta patología la evolución es satisfactoria. El 93% se encontraba libre de enfermedad. La mortalidad por esta causa es baja (2.1%). (Tabla 1)

SOBREVIDA GLOBAL

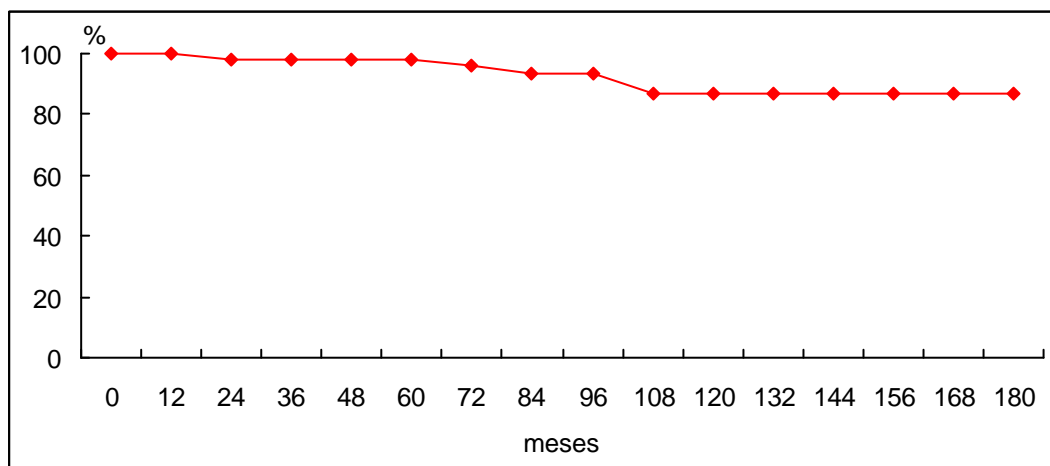


Fig. 12

El tiempo promedio de sobrevida global fue 256 meses (EE: 11.03) - IC_{95%}:(234 – 277). A partir de los 10 años no se registraron óbitos. Se observaron sólo 6 eventos adversos (recidiva u óbito). (Fig. 12)

En cuanto a la sobrevida libre de enfermedad se obtuvo un tiempo promedio de 249 meses (EE: 15.4) - IC_{95%}:(219 – 279). El 92% de los pacientes se encontraban libre de enfermedad a los 10 años. (Fig. 13)

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD

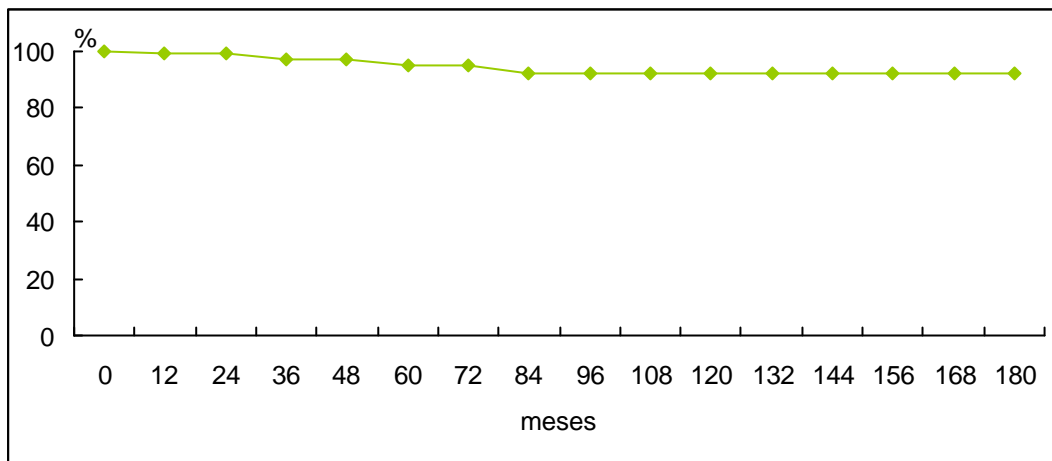


Fig. 13

Se evaluó la sobrevida global y la libre de enfermedad en los dos grupos definidos (Breslow ≤ 0.75 mm y Breslow > 0.75). Si bien ambas sobrevidas fueron mayores en el Grupo con Breslow > 0.75 mm, no se encontraron diferencias significativas entre ellos ($p > 0.05$). (Fig. 14 y 15)

SOBREVIDA GLOBAL

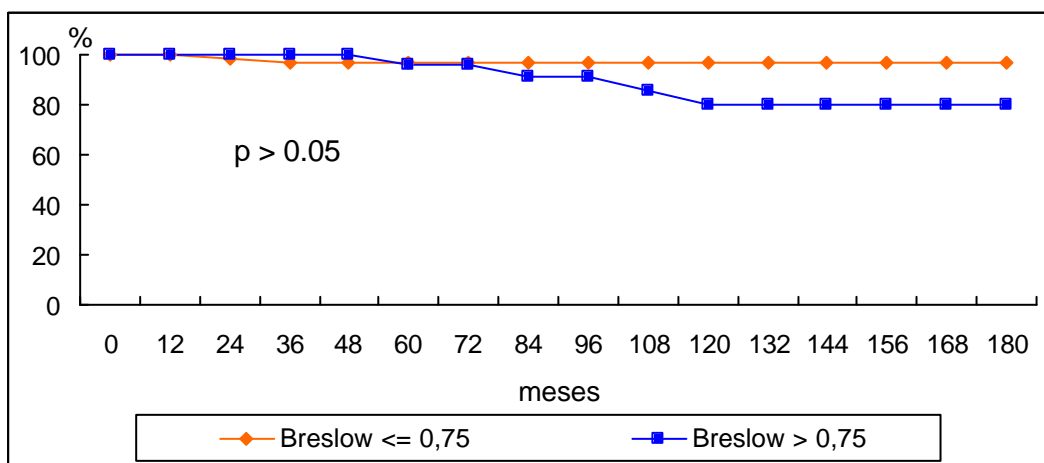


Fig. 14

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD

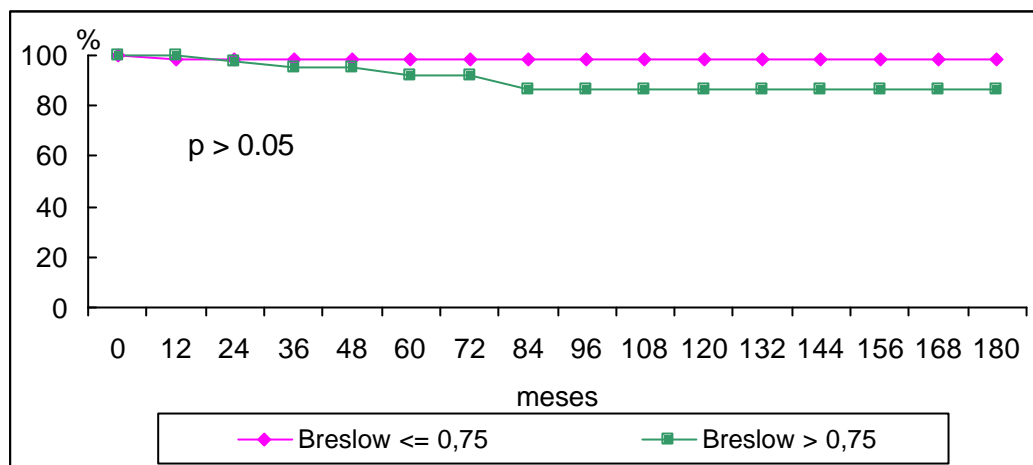


Fig. 14

5. Discusión

El presente estudio fue diseñado para evaluar resultados de una serie de casos de melanoma cutáneo superficial tratados en una institución privada de Rosario entre 1980 y 2009, expresados como sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad.

La edad promedio en nuestro trabajo fue de 47,6 años, similar a la reportada por el trabajo de Gonzales (VENEZUELA)³², diferente a la que expone Karam – Orantes (MEXICO)⁴⁰ que es de 59 años de promedio.

La edad más frecuente en que se diagnostica MMC es del rango de 50 a 70 años según el National Center Data Base de los EEUU¹¹, lo cual no coincide con nuestro trabajo, ya que si tomamos como edad de corte los 45 años, los menores de esta edad significaron el 46% y los mayores a 45 años significaron el 54%. El trabajo de Zegarra del Carpio (PERU)³⁴ demostró que el grupo etáreo mayormente afectado fue el de 70 a 79 años tanto en hombres como en mujeres, lo que difiere de nuestro trabajo.

Hubo un predominio de MMC en el sexo femenino, semejante a el trabajo de Kruper (EEUU, University of Pennsylvania, Philadelphia)³⁷ y al trabajo mexicano sobre 165 pacientes.⁴⁰

En trabajos como el de Fernández (BRASIL)³⁵ con 65 pacientes o el peruano del Hospital Militar³⁴ sobre 40 pacientes, predomina el sexo masculino y en otros la distribución por sexo fue homogénea, mostrando valores casi idénticos entre hombres y mujeres en el caso del trabajo de Svetomir (EEUU)³⁸.

La distribución topográfica en nuestro trabajo coincidió con un estudio hecho en Brasil³⁵ ubicando la localización en tronco como la principal.

El trabajo de Zegarra del Carpio (PERU)³⁴, muestra una localización anatómica diferente al trabajo nuestro con predominio de extremidad inferior (55%), específicamente el pie (86,4%), seguida por la extremidad superior (20%).

En nuestro trabajo encontramos que los tipos histológicos más frecuentes fueron extensivo superficial 75% y el lentigo maligno 14%. Estos resultados no coinciden con la bibliografía ya que estos tipos varían entre el 25 y 35 % el superficial y lentigo maligno entre 6 y 10%.³²⁻³⁴⁻³⁶⁻³⁹⁻⁴⁰

En nuestro estudio la mayor frecuencia de casos de melanoma cutáneo correspondió al Nivel de Clark II, seguido en orden de frecuencia por el Nivel de Clark III. Se encontró que el 85% de los casos corresponde a lesiones con infiltración de la dermis papilar pero que no penetra la dermis reticular (II-III). Diferente a lo visto en un trabajo de Schalper (CHILE)³⁹, el que muestra Clark tipo I en un 25,5%, II: 12,8%, III: 6,4%.

Con respecto a los factores histopatológicos evaluados, se observó que la fase de crecimiento en este tipo de tumores fue similar. El 84% de los casos presentó un bajo índice mitótico. El 69% evidenció lesión névica asociada, sólo el 12% de los

tumores estudiados tenía ulceración. En el 29,7% observamos fenómenos de regresión e infiltración vascular en el 7%.

Karam – Orante⁴⁰, reportó que el 22% presentó ulceración, el 5.9% se originó de un nevo previo y solo el 1% evidenció regresión.

En nuestro trabajo a todos se les aplicó el tratamiento local (Resección local ampliada). En todos los casos los márgenes fueron libres. De ellos, al 22.9% se les hizo la biopsia de ganglio centinela, que sólo fue positiva en un caso y se le completó el tratamiento con linfadenectomía. El 5.7% de pacientes con linfadenectomía corresponde a la parte histórica de la serie antes de 1992, año en el que comenzó a realizarse el ganglio centinela.

Según nuestros datos la evolución es satisfactoria en esta enfermedad ya que se encontraron libre de enfermedad el 93%, vivo con enfermedad el 2,1%. La mortalidad por esta causa es baja (2,1%).

La sobrevida global fue de 98% y la sobrevida libre de enfermedad a los 5 años fue de 95%. Comparando los grupos con Breslow ≤ 0.75 mm y >0.75 mm se encontró que la sobrevida global a los 5 años fue de 97% y la sobrevida libre de enfermedad del 96%. La sobrevida global del grupo de menor espesor (98%) coincide con la obtenida en el trabajo de Schalper (CHILE)³⁹.

6. Conclusión

Siendo el melanoma la primera causa de muerte entre las enfermedades de la piel y a que su incidencia se encuentra en aumento continuo es de gran importancia la prevención y educación de la población, frente a los factores de riesgo.

El control mediante la regla del ABCDE es fundamental para detectar las lesiones potencialmente malignas.

A pesar de que la radiación solar no es el único factor implicado en la génesis del melanoma maligno cutáneo, la fotoprotección, continúa teniendo vigencia e importancia para todas las personas. Esta cobra mayor relevancia en personas que realizan sus actividades al aire libre, viven en zonas geográficas con alto índice de radiación ultravioleta y/o en personas de raza blanca.

Su pronóstico depende del estadio clínico, por lo que el diagnóstico temprano es fundamental para obtener los mejores resultados.

Con nuestra investigación mostramos que en estadios tempranos los resultados fueron favorables y la sobrevida fue cercana al 100%; siendo importante promover el diagnóstico precoz.

7. Referencias

1. Sociedad Argentina de Dermatología, Reunión de Consenso sobre Melanoma, Buenos Aires, 2003, <http://www.sad.org.ar/> (consultada 20 mayo 2009)
2. Guía de Prevención y Tratamiento de Melanoma, Oficina del Plan del Cáncer, Dirección General de Salud Pública, Edito Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat, Valencia ; España.
3. Marini M, Remorino M, Noriega G, Marini M, Dulitzky N: Estudios laboratoriales y métodos de diagnóstico por imágenes en pacientes con melanoma. Sociedad Argentina de Dermatología, 2006 www.dermatolarg.org.ar/pdf/2006-1.pdf (consultada 20 mayo 2009)
4. Farreras – Rosman: Diagnóstico de extensión y estrategia terapéutica en algunos tumores sólidos. Medicina Interna. Elsevier. Decimosexta Edición. Fareso S A. Barcelona, España. Año 2009. (147): 1179 – 1193.
5. Cabrera H, Gatti C.F.: Tumores. Dermatología de Gatti – Cardama. 12ª. Ed. El ateneo. Buenos Aires, Argentina. 2003. (33): 389 – 405.
6. Falco J.: Tejidos Blandos. Melanoma. Cirugía de Michans. 5ª Ed., 7ª Reimpresión. El Ateneo. . Buenos Aires, Argentina. 2003. (53): 1009 – 1016.
7. Masloski J, Piat G, Lujan Sanchez A, De la Rosa JC: Revista de Posgrado de la V Cátedra de Medicina. N° 183 – Julio 2008, Melanoma, http://med.unne.edu.ar/revista/revista183/3_183.pdf. (consultada 18 junio 2009)
8. Lascano A, Kuznitsky R, Cuestas E, Mainardi C: Factores de Riesgo para Melanoma Cutáneo. estudio de casos y controles en Córdoba, Argentina / medicina (Buenos Aires) 2004; 64: 504-508
9. Hospitales Niza, Melanoma / Objetivos estratégicos de la Pet / España / <http://www.hospitales.nisa.es/nuclear/onco/aplic/melano/objetivos.htm> (consultada 19 junio 2009)
10. New England PET Imaging System / Pet case studies, FDG-PET for Metastatic Melanoma, Febrero2005, <http://www.nepetimaging.com/casemonthfebru.html> (consultada 19 junio 2009)
11. Instituto Nacional del Cáncer, Institutos Nacionales de la Salud / Melanoma, Tratamiento, Información sobre los Estadios, <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/melanoma/HealthProfessional/page4> (consultada 20 junio 2009)
12. DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S: Cancer, Principles & Practice of Oncology, 8º edición, 2008.
13. Gimotty PA, Van Belle P: Biologic and prognostic significance of dermal Ki67 expression, mitoses, and tumorigenicity in thin invasive melanoma. J Clin Oncol 2005;23:8048
14. Wang SQ, Setlow R, Berwick M, et al: Ultraviolet A and melanoma: a review. J Am Acad Dermatol 2001;44:837

15. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, et al: Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist* 2007;12:20.
16. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43.
17. Lea CS, Scotto JA, Buffler PA, et al: Ambient UVB and melanoma risk in the United States: a case-control analysis. *Ann Epidemiol* 2007;17:447
18. Gilchrest BA, Eller MA, Geller AC, et al: Mechanisms of disease: the pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med* 1999;340:1341
19. Robinson SE: Low-dose ultraviolet exposure early in development can lead to widespread melanoma in the opossum model. *Int J Exp Pathol* 1998;79:235
20. Guerin S, Dupuy A, Anderson H, et al: Radiation dose as a risk factor for malignant melanoma following childhood cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:2379.
21. Ting.W: Department of Dermatology, University of Iowa, Iowa, Tanning bed exposure increases the risk of malignant melanoma, *International Journal of Dermatology*. Vol 46. I: 12. Pág 1253-1257. Diciembre 2007.
22. Paláu MC, Buendía L Eisman A, Serrano-Ortega S: Influence the behavior of sun exposure and photoprotection of parents in the appearance of melanocytic nevi in children. *Área de Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Granada.*
23. 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
24. Slingluff CLJ, Vollmer R, Seigler HF: Acral melanoma: a review of 185 patients with identification of prognostic variables. *J Surg Oncol* 1990;45:91-98
25. Chang AE, Karnell LH, Menck HR: The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998;83:1664
26. Koh HK, Miller DR, Geller AC, et al: Who discovers melanoma? Patterns from a population-based survey. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:914
27. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902
28. Paek SC, Griffith KA, Johnson et al: The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer* 2007;109:100
29. Azzola M, Shaw HM, Thompson JF, et al: Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma. An analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer* 2003;97:1448
30. Protocolo Asistencial para el Melanoma Cutáneo. Comité Central de Tumores, Subcomisión Clínica del Melanoma, Hospital universitario Reina Sofía de Córdoba, España. Octubre 2005.

31. Gaviria J, Niño C: Melanoma: Actualización en su Enfoque y Tratamiento. Universitas médicas 2005; 46:82-93
32. Gonzales R: Experiencia del instituto de oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño, servicio de tumores mixtos, servicio anatomía patológica, instituto de oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño”, Valencia, Venezuela <http://www.gmmm.com.ve/boletin1.htm> (consultada 06 junio 2009)
33. Leitner J: Epidemiología del melanoma cutáneo, Rev Argent Dermatol 2006; 87: 86-97
34. Zegarra del Carpio. R: Situación del melanoma maligno cutáneo en el hospital militar central Lima 1985-2007, Dermatología Peruana 2008, Vol 18, 3 (260 – 280)
35. Fernandes N , Calmon R, Maceira JP, Cuzzi T, Silva A: Melanoma cutâneo: estudo prospectivo de 65 casos* InvestigaçãO Clínica, Epidemiológica, Laboratorial e Terapêutica, An Bras Dermatol. 2005; 80(1):25-34 CSC
36. Cummins D, Cummins J: Cutaneous Malignant Melanoma Mayo Clin Proc. • April 2006;81(4):500-507 • www.mayoclinicproceedings.com (consultada 07 julio 2009)
37. Kruper. L, Francis R. Spitz, Brian Czerniecki J: Predicting Sentinel Node Status in AJCC Stage I/II Primary Cutaneous Melanoma 2006 American Cancer Society University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania. Published online 20 October 2006 in Wiley InterScience www.interscience.wiley.com (consultada 06 agosto 2009)
38. Svetomir N: Malignant Melanoma in the 21st Century, Part 1: Epidemiology, Risk Factors, Screening, Prevention, and Diagnosis, , for the melanoma study group of the Mayo Clinic Cancer Center, March 2007;82(3):364-380 • www.mayoclinicproceedings.com (consultada 08 agosto 2009)
39. Schalper J, Santander C: Caracterización de Lesiones por Melanomas Cutáneos y Estudio de Sobrevida en Hospital Las Higueras, Talcahuano Departamento de Anatomía Patológica y Servicio de Cirugía, Hospital Las Higueras de Talcahuano; Universidad de Concepción, Concepción, Chile
40. Káram-Orantes M, Toussaint-Caire S, Domínguez-Cheritc J: Características clínicas e histopatológicas del melanoma maligno en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González Departamentos de Dermatología, Dermatopatología y Cirugía, Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, Secretaría de Salud, México D.F., México, Gac Méd Méx Vol. 144 No. 3, 2008 (www.anmm.org.mx) (consultada 08 agosto 2009)

8. Anexos

8.1 Anexo 1: Codificación de las variables

- ❖ Sexo: 1 femenino
2 masculino
- ❖ Antecedentes personales de melanoma: 1 no tiene
2 si tiene
- ❖ Antecedentes personales de otros cánceres: 1 no tiene
2 si tiene
- ❖ Antecedentes familiares de melanoma: 1 no tiene
2 si tiene
- ❖ Antecedentes familiares de otros cánceres: 1 no tiene
2 si tiene
- ❖ Localización: 1 cabeza y cuello
2 tronco
3 miembros
- ❖ Tratamiento: 1 resección local ampliada
2 ganglio centinela
3 linfadenectomía)
- ❖ Nivel de Clark: 1 I
2 II
3 III
4 IV
- ❖ Tipo histológico: 1 diseminativo
2 lentigo maligno
3 nodular
4 acrolentiginoso
5 amelanocítico
6 in situ
- ❖ Otros factores histopatológicos
 - Ulceración: 1 ausencia
2 Presencia
 - Fase de crecimiento: 1 radial
2 vertical
 - Índice Mitótico: 1 I
2 II
3 III
 - Reacción del huésped: 1 Ausencia
2 Presencia
 - Fenómeno regresivo: 1 Ausencia
2 Presencia

- Invasión vascular: 1 Ausencia
 2 Presencia

- ❖ Evolución: 1 libre de enfermedad
 2 vivo con enfermedad
 3 muerto por enfermedad
 4 muerto por otra causa

8.2 Anexo 2: Base de datos

CASO	EDAD	SEXO	ANT PERS M.	ANT.PERS O.CA.	ANT FLIA.M.	ANT.FLIA O.CA.	LOCALI- ZACION	FECHA CIRUGIA	TIPO TRAT.	BRES LOW	CLARK	ULCE RACION	TIPO HISTO.
1	78	1	1	1	1		3	14/01/2003	2	0,43	2		1
2	54	2	1	1	1	1	2	14/04/2008	2	0,5	23	1	1
3	59	1					1	15/10/1998	2	0,5	3	1	1
4	73	2	1	1	1	1	2	23/07/2009	2	0,5	2	1	2
5	30	1	1	1	1	1	2	26/01/2003	2	0,55	3		1
6	35	1	1	1			1	04/03/2002	2	0,6	2		1
7	32	2	1	1	1	1	2	21/07/2000	2	0,6	3	1	1
8	48	1					2	02/12/1997	2	0,7	2	1	1
9	50	2	1	1	1	1	2	25/04/2008	2	0,7	3	1	1
10	45	2					2	30/11/1999	2	0,75	2	1	1
11	37	2	1	1	2	1	2	13/02/2002	2	0,75	2	1	0
12	45	1					3	25/06/1997	2	0,8	3		1
13	34	1	1	1	1	1	3	04/12/1997	2	0,83	3	1	1
14	34	1	1	1	1	1	3	09/01/2003	2	0,85	3	1	1
15	55	2	1	1	1	1	2	10/12/2004	2	0,9	2	2	1
16	42	2	1	1			1	23/03/1998	2	0,9	3	2	1
17	40	1					3	22/07/1997	2	0,9	3	1	2
18	54	2	1	1	1	1	2	29/06/2007	2	0,95	23	1	1
19	46	1	1	2	1	1	3	08/03/2003	2	1	0	2	1
20	52	1	1	1	1	1	3	25/10/2006	2	1	3	1	1
21	35	2	1	1	1	1	2	07/10/2005	2	1	4	1	3
22	53	2					3	13/06/2001	2	1	1	2	6
23	47	2	1	1	1	1	2	27/05/2004	2	1	3	1	1
24	61	2	1	1	1	1	2	29/10/2007	2	1	2	1	1
25	40	1					2	18/09/1998	2	1	4	1	1
26	39	1	1	1		2	3	19/12/1979	3	0,9	3	1	2
27	67	1		2			1	08/05/1981	3	0,9	3	1	3
28	40	2	1	1		2	3	07/02/2001	3	1	4		1
29	43	1	1	1	1	2	3	26/01/2004	2	1	3	1	1
30	45	1	1	1			1	11/06/1986	3	1	4	1	1
31	24	1					3	15/03/1990	1	0,8	2		1
32	49	2					2	31/03/1986	1	0,1	2	1	1
33	55	2	1	1	1	1	2	02/09/2003	1	0,2	2	1	2
34	56	1	1	1	1	2	3	28/02/2005	1	0,25	2		1
35	19	1	1	1	1	1	3	06/12/2007	1	0,25	1	1	6
36	62	2	1	2	2	2	2	11/04/2005	1	0,3	2	1	1
37	44	1	1	2	1	1	2	31/10/2005	1	0,3	2	1	1
38	44	1	1	1	1	2	2	19/11/2002	1	0,3	1	1	1
39	47	2	1	1	1	1	2	23/03/2005	1	0,32	12	1	1
40	25	1	1	1	1	1	2	21/01/1993	1	0,34	1		2
41	61	2	1	1	1	1	2	01/04/2008	1	0,35	2		6
42		1	1	1	1	1	2	07/05/2009	1	0,4	1	1	1
43	41	2	1	2	1	1	3	22/11/2006	1	0,4	3	1	8
44	83	2	1	1	1	1	3	02/08/2004	1	0,4	2	1	2
45	51	2					2	15/01/1999	1	0,4	1	1	2
46	46	2					3	03/07/1986	1	0,4	2	1	1
47	36	1	1	1		1	2	03/01/2002	1	0,4	2	1	1
48	36	1	1	1		1	2	03/07/1998	1	0,45	2	1	1
49	45	2	1	1		1	3	02/12/1998	1	0,45	2	1	1

CASO	EDAD	SEXO	ANT PERS M.	ANT.PERS O.CA.	ANT FLIA.M.	ANT.FLIA O.CA.	LOCALI- ZACION	FECHA CIRUGIA	TIPO TRAT.	BRES LOW	CLARK	ULCE RACION	TIPO HISTO.	
50	25	1	1	1	1	2	1	2	13/05/2006	1	0,45	12	1	1
51	59	2	1	1	1	1	2	2	18/05/2004	1	0,45	1	1	1
52	50	2	1	1	1	1	1	2	10/04/2006	1	0,45	2	1	1
53	59	2	1	1	1	1	2	2	18/05/2004	1	0,45	1	1	1
54	50	2	1	1	1	1	1	2	10/04/2006	1	0,45	2	1	1
55	52	1	1	1	1	1	1	2	05/03/2004	1	0,5	2	1	1
56	30	2						2	06/02/2003	1	0,5	2	1	1
57	61	1						3	04/07/2005	1	0,5	2	1	2
58	58	2	1	1	1	1	1	2	17/11/2004	1	0,5	2	1	1
59	58	1		2			2	2	29/07/2000	1	0,5	1	1	2
60	47	1	1	1	1	1		2	13/11/1985	1	0,5	3	1	1
61	39	2						2	25/10/2007	1	0,5	2	1	8
62	43	1	1	1	1	1	1	3	31/10/1995	1	0,5	2	1	1
63	66	1						1	09/12/1998	1	0,5	2	1	2
64	61	2	1	1	1	1	1	2	21/09/1998	1	0,5	3	1	3
65	29	2	1	1	1	1	2	2	05/09/2000	1	0,5	2	1	1
66	46	1						3	01/12/1983	1	0,51	2	1	1
67	31	1	1	1	1	1		3	08/04/1987	1	0,52	2	1	2
68	40	1						3	17/10/2000	1	0,53	3	1	1
69	60	1	1	1	1	1	2	2	30/08/2007	1	0,55	2	1	1
70	74	2	1	2	2	2	1	2	11/03/2002	1	0,55	2	1	1
71	56	2	1	1	1	1		2	04/11/1991	1	0,56	2	1	1
72	53	1	1	1	1	1	1	2	23/02/2009	1	0,6	1	1	6
73	58	2	1	1	1	1	1	3	02/12/2005	1	0,6	2	1	1
74	53	1	1	1	1	1	1	3	19/03/2007	1	0,6	2	1	1
75	67	2						3	10/06/2005	1	0,6	2	1	8
76	26	1	1	1	1	1	2	2	12/06/2008	1	0,6	2	1	7
77	55	1						3	10/05/1993	1	0,6	3	1	2
78	58	1	1	2	2	2		3	06/11/1988	1	0,6	2	1	1
79	49	1						2	17/03/1998	1	0,6	2	1	1
80	57	2	1	1	1	1		3	16/06/1993	1	0,6	3		1
81	27	1	1	1	1	1	2	3	24/12/2001	1	0,6	2	2	1
82	31	1	1	1	1	1		2	07/01/1986	1	0,6	3	1	1
83	40	1	1	1	1	1	1	3	23/06/2008	1	0,62	3	1	1
84	56	1	1	1	1	1	1	3	18/03/1997	1	0,65	2		1
85	60	2	1	1	1	1	1	3	12/11/1996	1	0,65	3	1	1
86	64	1						1	03/03/1986	1	0,65	2	1	2
87	29	1	1	1	1	2	1	3	02/02/2008	1	0,65	2	1	8
88	74	1						2	22/03/1996	1	0,68	2	1	1
89	61	1						1	24/11/1983	1	0,7	2	1	1
90	38	1						3	05/03/1994	1	0,7	2		1
91	37	1						3	18/04/1985	1	0,7	2	1	1
92	68	2	1	1	1	1	2	3	28/11/2001	1	0,7	3	1	1
93	36	2						2	21/05/2001	1	0,7	4		1
94	56	1	1	1	1	1	1	2	27/09/2006	1	0,7	23	1	1
95	48	1						1	27/07/2005	1	0,7	3	1	1
96	44	1	1	1	1	1	1	3	03/05/2005	1	0,7	3	1	8
97	53	2	1	1	1	1	1	2	01/12/1997	1	0,7	1	1	1
98	55	1	1	1	1	1	2	3	08/08/2008	1	0,7	3	1	1
99	22	1						2	10/10/1997	1	0,74	2	1	1
100	37	1	1	1	1	1	1	3	01/05/2006	1	0,75	12	1	2
101	18	1	1	1	1	1	2	2	28/06/2006	1	0,75	2	1	6

CASO	EDAD	SEXO	ANT PERS M.	ANT.PERS O.CA.	ANT FLIA.M.	ANT.FLIA O.CA.	LOCALI- ZACION	FECHA CIRUGIA	TIPO TRAT.	BRES LOW	CLARK	ULCE RACION	TIPO HISTO.
102	67		2					3 01/08/1987	1	0,75	0	1	3
103	44		1	1	1	1	1	2 20/09/1999	1	0,75	2	1	1
104	62		1	1	1	1	1	3 22/11/2000	1	0,76	1		1
105	53		1					3 19/09/1997	1	0,76	2	1	1
106			1					3 17/11/2004	1	0,8	3		1
107	56		1	1	1		1	3 26/03/1996	1	0,8	4	1	1
108	66		1	1	1		1	3 29/06/1995	1	0,8	2		1
109	53		2	1	1			2 29/11/1994	1	0,8	2	1	1
110	42		2					2 15/10/1984	1	0,8	2	2	1
111	49		1	1	1			3 09/04/1991	1	0,8	3	2	1
112	77		2	1	1			1 06/01/1995	1	0,8	2	2	2
113	51		2					2 12/09/2001	1	0,8	3	1	1
114	63		1	1	1	1	1	2 22/12/2003	1	0,8	2	1	1
115	65		1	1	1		2	3 23/05/1994	1	0,8	3		5
116	68		2					2 23/10/1991	1	0,85	2	1	1
117	59		1					1 22/12/1992	1	0,9	2	1	1
118	49		1	1	2		1	3 11/06/2002	1	0,9	3	1	1
119	62		1	2	1		1	3 08/01/2003	1	0,9	3	2	1
120	50		1	1	1			3 13/12/1985	1	0,9	3	2	1
121	30		1					3 18/11/1996	1	0,9	3	1	1
122	27		1					2 19/10/1995	1	0,9	2	1	1
123	30		1	1	1	1	1	3 01/02/2006	1	0,9	2	1	1
124	21		1	1	1			3 09/03/1987	1	0,92	2	1	1
125	61		2					3 19/03/1997	1	0,92	4		3
126	77		1	1	1		1	3 20/01/1998	1	0,95	3	1	3
127	47		1	1	1	1	1	3 29/06/2005	1	1	2	1	12
128	25		2	1	1		1	2 03/04/1996	1	1	3	2	1
129	57		1					2 10/12/1991	1	1	4		1
130	38		2					3 27/02/1999	1	1	1		1
131	33		1	1	1		1	2 13/12/1997	1	1	3	1	1
132	28		1					2 16/12/2002	1	1	3		1
133	44		1	1	1	2	2	3 13/01/1986	1	1	3	2	1
134	57		2	1	1	2	1	2 03/12/1992	1	1	1	1	2
135	27		1	1	1		1	2 12/01/1998	1	1	3	1	1
136	62		1	1	2			3 29/11/2005	1	1	2	1	1
137	24		2					3 29/12/1998	1	1	3	1	1
138	38		1	1	1	1	1	2 24/11/1998	1	1	3	2	1
139	38		2	1	1			2 13/09/1979	1	1	3	1	1
140	37		1					2 02/10/1982	1	1	3	1	3
141	40		2					2 28/09/1981	1	1	2	1	2
142	51		1					1 15/04/1980	1	1	2	1	2

CASO	FASE	I.	REAC.	FEM	LES.	INV.	FECHA	FECHA	EVOL.	ESTADO	ST	SLE	ESTADO
	CREC.	MIT.	HUESP	REG.	NEVO	VASC.	PROG.	U..CONTROL		ST		SLE	SLE
1								20/03/2003	1	0	12,00	12,00	0
2	2	1	2		2	1		21/08/2009	1	0	16,47	16,47	0
3	2	1	2	1	2	1		15/10/2000	1	0	24,37	24,37	0
4	12							23/07/2009	1	0	2,00	2,00	0
5	1				2			27/04/2006	1	0	39,57	39,57	0
6		2	2					12/03/2002	1	0	12,00	12,00	0
7	2	1	2		2			04/07/2006	1	0	72,47	72,47	0
8	1		2					12/07/2001	1	0	43,93	43,93	0
9	2	1	2	1	2	1		01/09/2009	1	0	16,47	16,47	0
10	2	3	2		2			15/10/2000	1	0	10,67	10,67	0
11	1							31/05/2004	1	0	27,93	27,93	0
12	2	1	2			1		14/02/2003	1	0	68,67	68,67	0
13	2	2	2	2		1		15/03/2003	1	0	64,23	64,23	0
14	1	1	2			1		03/01/2008	1	0	60,67	60,67	0
15	2	1	2	2	1	1		16/08/2006	1	0	20,47	20,47	0
16	2	1	2	1	1	1		30/08/2003	1	0	66,20	66,20	0
17			2			1		15/08/2002	1	0	61,67	61,67	0
18		1		2	2	1		25/02/2008	1	0	20,00	20,00	0
19	2	1			2	1	30/03/2005	08/01/2008	2	0	58,90	25,10	1
20	2	1		2	1	1		12/02/2007	1	0	16,00	16,00	0
21	2	1	2	1	1			01/09/2009	1	0	47,50	47,50	0
22								08/03/2006	1	0	57,63	57,63	0
23	2							07/07/2006	1	0	25,70	25,70	0
24	2	1	2	1	1	1		25/08/2008	1	0	21,00	21,00	0
25	2	1	2		2			15/06/2003	1	0	57,70	57,70	0
26	2		2					15/03/2003	1	0	282,90	282,90	0
27								01/08/1989	4	1	100,23	100,23	0
28	2	1						28/07/2006	1	0	66,57	66,57	0
29	2	1	2	1	2	1		20/03/2009	1	0	62,67	62,67	0
30		1						10/03/2004	1	0	216,07	216,07	0
31	2	1						15/04/2003	1	0	159,30	159,30	0
32								20/04/2001	1	0	183,30	183,30	0
33	2	1	2	1	2	1		03/04/2006	1	0	31,47	31,47	0
34	2							27/02/2006	1	0	12,13	12,13	0
35	1				2			06/12/2009	1	0	24,37	24,37	0
36	1	1	2	1	2	1		01/09/2009	1	0	53,47	53,47	0
37	1	1	2					15/11/2005	1	0	13,00	13,00	0
38						2		10/10/2007	1	0	59,53	59,53	0
39	2	1						21/03/2007	1	0	24,27	24,27	0
40								24/04/2002	1	0	112,67	112,67	0
41	2							01/09/2009	1	0	17,27	17,27	0
42	1	1			1	1		01/09/2009	1	0	3,90	3,90	0
43	12	1	2	1	1	1		13/04/2007	1	0	16,01	16,01	0
44	2	1	1	2	1	1		11/11/2005	1	0	15,53	15,53	0
45	1	2	2	1	2	1		31/03/2001	1	0	26,87	26,87	0
46			2		2			20/03/2001	1	0	179,13	179,13	0
47	1	1	2					21/02/2002	1	0	12,00	12,00	0
48	1	1	2		2			08/06/2005	1	0	84,40	84,40	0
49	1	1	2		2			30/03/2001	1	0	28,30	28,30	0
50	1							04/07/2006	1	0	12,00	12,00	0

CASO	FASE	I.	REAC.	FEM	LES.	INV.	FECHA	FECHA	EVOL.	ESTADO	ST	SLE	ESTADO
	CREC.	MIT.	HUESP	REG.	NEVO	VASC.	PROG.	U..CONTROL		ST			SLE
51	1				1	2	1	25/08/2004	1	0	12,00	12,00	0
52	1	1	2	2	2	1		19/04/2006	1	0	12,00	12,00	0
53	1	1	2	1	1	1		18/03/2005	1	0	12,60	12,60	0
54	1		2		2	1		13/10/2004	1	0	20,50	20,50	0
55	1	1	2	1	1	1		01/09/2009	1	0	50,67	50,67	0
56	2	1	2	1	1			31/05/2006	1	0	18,67	18,67	0
57								12/10/2001	1	0	14,67	14,67	0
58		1	2					13/03/1995	1	0	113,57	113,57	0
59	1							14/05/2008	1	0	19,11	19,11	0
60	1		2					05/06/2000	1	0	55,97	55,97	0
61	1		2	2	1	1		15/04/2003	1	0	52,93	52,93	0
62	2	1					1	17/04/2002	1	0	43,47	43,47	0
63	1	1	2	1	1	1		01/06/2001	1	0	12,00	12,00	0
64	2	1	2					15/05/2000	1	0	200,33	200,33	0
65		1	2				1	28/06/2000	1	0	161,00	161,00	0
66	2	1		2			1	22/12/2000	1	0	12,00	12,00	0
67	1	1	2		2			10/07/2009	1	0	22,67	22,67	0
68	2	1	2					03/05/2002	1	0	12,00	12,00	0
69	1	1	2					04/12/1995	1	0	49,70	49,70	0
70	1							01/09/2009	1	0	6,33	6,33	0
71	1		2		2			28/08/2006	1	0	18,00	18,00	0
72	1	1	2	1	1	1		22/06/2009	1	0	27,53	27,53	0
73	1	1	2	1	2	1		18/12/2006	1	0	18,53	18,53	0
74	1	1	1	1	2	1		18/09/2009	1	0	15,43	15,43	0
75		1	2	1			1	18/12/1997	1	0	56,70	56,70	0
76								15/03/1990	4	1	16,47	16,47	0
77	1	1	2		2			13/07/2005	1	0	89,17	89,17	0
78	2	1	2				1	06/09/2001	1	0	100,13	100,13	0
79	1		2					06/02/2002	1	0	12,00	12,00	0
80				2			2	12/07/1994	1	0	103,60	103,60	0
81	1	1	1	1	1	1		22/07/2009	1	0	13,13	13,13	0
82	1	1			2			06/06/2001	1	0	51,37	51,37	0
83	1	1	2		1			17/10/2007	1	0	133,03	133,03	0
84		1	2					22/12/2004	2	0	228,97	216,00	1
85								06/11/2008	1	0	18,00	18,00	0
86	1		2		2	1		14/11/2001	1	0	68,77	68,77	0
87		1					1	30/03/2001	1	0	211,20	211,20	0
88	1		2					24/04/2002	1	0	99,07	99,07	0
89	1	1	2		2			20/03/2001	1	0	193,83	193,83	0
90	2	1	2	1	1	1		26/05/2006	1	0	54,67	54,67	0
91	2	1	2		2			27/06/2001	1	0	12,00	12,00	0
92	12	1	2	1	2	1		25/07/2008	1	0	22,23	22,23	0
93	2	1	2	1	2	1		01/09/2009	1	0	49,90	49,90	0
94		1		1	1	1		07/03/2008	1	0	34,63	34,63	0
95					2			05/03/1999	1	0	15,30	15,30	0
96		1	2	2				22/07/2009	1	0	11,60	11,60	0
97	1	1	2	2	2	1		22/08/2003	1	0	71,40	71,40	0
98	1	1	2	1	1	1		01/09/2009	1	0	40,63	40,63	0
99								07/01/2008	1	0	18,60	18,60	0
100								01/12/1988	3	1	16,27	8,27	1
101	1	1	2		2			21/03/2002	1	0	18,00	18,00	0
102	1				2			29/11/2001	1	0	131,20	131,20	0

CASO	FASE	I.	REAC.	FEM	LES.	INV.	FECHA	FECHA	EVOL.	ESTADO	ST	SLE	ESTADO
	CREC.	MIT.	HUESP	REG.	NEVO	VASC.	PROG.	U..CONTROL		ST			SLE
103	1	1	2		2			25/01/2006	1	0	77,30	77,30	0
104	1							17/07/2006	1	0	68,77	68,77	0
105	1				2			20/04/2001	1	0	43,63	43,63	0
106	1	1	1		1	1		01/09/2009	1	0	58,30	58,30	0
107	2	2	2			1		29/06/2006	1	0	124,90	124,90	0
108	1		2					29/06/1995	1	0	12,00	12,00	0
109	1	1	2	1	2			08/06/2000	1	0	67,27	67,27	0
110								24/10/1985	1	0	12,47	12,47	0
111	2	1			2			07/06/2000	1	0	111,57	111,57	0
112	1		2		1			24/12/1996	4	0	23,93	23,93	0
113	2	2			2	1		08/01/2003	1	0	16,10	16,10	0
114	2							07/11/2005	1	0	22,87	22,87	0
115		1	1					17/05/2004	1	0	121,57	121,57	0
116	1	1	2		2			15/12/1999	3	1	99,17	85,00	1
117	2	2	2					05/05/2005	1	0	150,57	150,57	0
118	2	2	2					01/08/2002	1	0	12,00	12,00	0
119	1		2					21/02/2005	2	0	25,83	25,83	1
120		1	2					23/06/2000	1	0	176,87	176,87	0
121	2	2	2		2	1		21/09/1999	1	0	34,57	34,57	0
122	2	1	2			1		03/05/2002	1	0	79,60	79,60	0
123	1	1	2	1	1	1		03/05/2006	1	0	15,00	15,00	0
124		1	2					21/06/2000	1	0	161,77	161,77	0
125	2	2						13/10/2000	1	0	43,47	43,47	0
126	2	1	2			1		25/07/2001	1	0	42,73	42,73	0
127	1	1	2			1		19/07/2006	1	0	12,83	12,83	0
128	2	2	2	1	2	1		05/12/2006	1	0	129,93	129,93	0
129		2	2					09/06/1993	1	0	18,23	18,23	0
130								27/06/2003	1	0	52,70	52,70	0
131	2	2	2		2	1		22/06/2001	1	0	42,90	42,90	0
132								15/01/2003	1	0	12,00	12,00	0
133	1	1	2			2		23/06/2000	1	0	173,83	173,83	0
134								12/02/2003	1	0	124,10	124,10	0
135	2	1	2		2			15/04/2001	1	0	39,63	39,63	0
136	2	1	2	1	1	1		01/09/2009	1	0	45,73	45,73	0
137	2	1	2					06/12/1999	1	0	12,00	12,00	0
138	2	1	2		2		12/10/2000	08/05/2004	1	0	66,40	22,93	0
139		1				1		15/12/1985	3	1	76,17	54,00	1
140		2	2			1		23/06/2000	1	0	215,80	215,80	0
141		1				1		18/10/1986	4	1	61,53	61,53	0
142								20/03/2001	1	0	254,80	254,80	0