

**ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS DE LOS PACIENTES CON  
DIAGNÓSTICO DE MELANOMA CUTÁNEO EN BUCARAMANGA Y SU ÁREA  
METROPOLITANA ENTRE LOS AÑOS 2000-2009: ESTUDIO POBLACIONAL**

**EVY LEINAD REYES RIVERO**

Médico Residente de Post-grado de Dermatología  
Facultad de Ciencias de la Salud UNAB



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA-UNAB  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
POSTGRADO DE DERMATOLOGIA  
BUCARAMANGA  
2015**

**ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS DE LOS PACIENTES CON  
DIAGNÓSTICO DE MELANOMA CUTÁNEO EN BUCARAMANGA Y SU ÁREA  
METROPOLITANA ENTRE LOS AÑOS 2000-2009: ESTUDIO POBLACIONAL**

**EVY LEINAD REYES RIVERO, MD.**

Residente del Post-grado de Dermatología  
Facultad de Ciencias de la Salud UNAB

**Dra. ESTHER DE VRIES**

Bióloga. Doctora en Salud Pública y Epidemiología. Profesional del grupo de  
Vigilancia Epidemiológica del Instituto Nacional de Cancerología.

**Dr. RICARDO FLAMINIO ROJAS**

MD. Dermatólogo FOSCAL

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de:  
Especialista en Dermatología**

**Dirigido por:**

**Dra. CLAUDIA YANETH URIBE PEREZ.**

MD. Dermatopat. Directora del Registro Poblacional de Cáncer de Bucaramanga y  
Área Metropolitana

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA-UNAB  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
POSTGRADO DE DERMATOLOGIA  
BUCARAMANGA  
2015**

## **AGRADECIMIENTOS**

Deseo agradecer a la Dra. Claudia Uribe y a sus colaboradoras (Erika, Dahyana, Miriam) en el RPC-AMB por su disposición siempre de ayudarme en la obtención de la información para llevar a cabo esta investigación.

A Carlos, mi esposo, por su apoyo incondicional durante todo mi proceso de formación en Dermatología.

A mis padres quienes siempre me alentaron a seguir adelante en medio de las dificultades.

A mis docentes de la especialización en Dermatología quienes guiaron mi camino para culminar el proceso de formación como dermatóloga.

A la Dra. Sonia Osma, epidemióloga, quien me colaboró con el análisis estadístico en momentos cruciales.

Finalmente quiero agradecer a Dios porque me dio la oportunidad de cumplir el sueño de ser dermatóloga y es a quien le debo todos mis logros.

## CONTENIDO

	<b>Pág</b>
INTRODUCCION	
1. JUSTIFICACION	14
2. MARCO TEORICO	15
2.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL MELANOMA	15
2.1.1 Incidencia	15
2.1.2 Mortalidad	16
2.1.3 Supervivencia	17
2.2 FACTORES DE RIESGO	18
2.2.1 Factores genéticos	19
2.2.2 Factores ambientales	20
2.2.3 Manifestaciones fenotípicas de interacciones genes-medio ambiente	21
2.3 FACTORES PRONOSTICOS DE LA SUPERVIVENCIA POR MELANOMA CUTANEO	21
2.4 SUBTIPOS CLINICOS DE MELANOMA CUTANEO	22
2.5 DIAGNOSTICO	24
2.6 ESTADIFICACION	25
2.7 TRATAMIENTO	27
2.7.1 Excisión quirúrgica	27
2.7.2 Biopsia de ganglio centinela	27
2.7.3 Disección de ganglios linfáticos	28
2.7.4 Radioterapia en melanoma	28
2.7.5 Tratamiento sistémico para enfermedad metastásica o no resecable	28
2.7.5 Seguimiento	28
3. METODOLOGIA	30
3.1 OBJETIVOS DEL PROYECTO	30

3.1.1	Objetivo general	30
3.1.2	Objetivos específicos	30
3.2	TIPO DE ESTUDIO	30
3.3	POBLACION	30
3.4	TIPO DE MUESTREO	31
3.5	CRITERIOS DE INCLUSION	31
3.6	CRITERIOS DE EXCLUSION	31
3.7	FUENTES DE INFORMACION	31
3.8	VARIABLES	32
3.9	PROCEDIMIENTOS	32
4.	CONSIDERACIONES ETICAS	34
5.	RESULTADOS	35
5.1	DESCRIPCION DE LA COHORTE	35
5.2	DESENLACES	44
5.3	ANALISIS DE SUPERVIVENCIA	45
6.	DISCUSION	54
7.	CONCLUSIONES	57
	BIBLIOGRAFIA	58
	ANEXOS	62

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Pág</b>
Figura 1. Selección y descripción de la cohorte casos con diagnóstico de Melanoma cutáneo en AMB 2000-2009	35
Figura 2. Distribución (%) de 210 casos de melanoma cutáneo del RPC-AMB según localización y sexo	38
Figura 3. Histopatología (%) de melanoma cutáneo en AMB 2000-2009.	39
Figura 4. Tasa de incidencia (cruda) de melanoma maligno en mujeres residentes en el AMB, por grupos de edad, durante 2000-2009	43
Figura 5. Tasa de incidencia (cruda) de melanoma maligno en hombres residentes en el AMB, por grupos de edad, durante 2000-2009.	44
Figura 6. Desenlaces de la cohorte melanoma cutáneo AMB 2000-2009	44
Figura 7. Desenlaces de melanomas cutáneos infiltrantes en AMB 2000-2009	45
Figura 8. Función de supervivencia por método de Kaplan Meier de los melanomas cutáneos infiltrantes	47
Figura 9. Función de la supervivencia por método de Kaplan Meier de los melanoma incluidos los de origen primario desconocido	48
Figura 10. Funciones de supervivencia por método de Kaplan Meier según género	49
Figura 11. Funciones de supervivencia por método de Kaplan Meier según edad (70 años)	49

Figura 12. Funciones de supervivencia por método de Kaplan Meier según localización anatómica agrupada	50
Figura 13. Funciones de supervivencia por método de Kaplan Meier según régimen de afiliación	52
Figura 14. Funciones de supervivencia por método de Kaplan Meier según municipio de procedencia	52

## LISTA DE CUADROS

	<b>Pág.</b>
Cuadro 1. Subtipos de Melanoma Cutáneo	23
Cuadro 2. Categorías de clasificación TNM para melanoma cutáneo	25
Cuadro 3. Estadío anatómico agrupado para melanoma cutáneo	26



## LISTA DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
Tabla 1. Descripción de las características socio-demográficas de casos de melanoma cutáneo en AMB 2000-2009	36
Tabla 2. Descripción de la localización anatómica de los casos de melanoma cutáneo en AMB 2000-2009	37
Tabla 3. Descripción de las características histopatológicas de los casos de melanoma cutáneo en AMB 2000-2009	40
Tabla 4. Número de casos, Tasa de incidencia cruda y ajustada por edad (Población mundial de Segi) por 100.000 personas-año. AMB, 2000-2009.	42
Tabla 5. Estimación de la función de Supervivencia por tabla de vida a intervalos de 6 meses de los casos de melanoma cutáneo infiltrante.	46
Tabla 6. Función de supervivencia a 5 años de melanoma cutáneo infiltrante	51

## LISTA DE ANEXOS

	<b>Pág.</b>
Anexo A. Formato de recolección de la información	62
Anexo B. Consentimiento Informado	63
Anexo C. Variables	66

## RESUMEN

**Título:** ANALISIS DE SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE MELANOMA CUTANEO EN BUCARAMANGA Y SU AREA METROPOLITANA ENTRE LOS AÑOS 2000-2009: ESTUDIO POBLACIONAL

**Autores:** Uribe, C.Y\*\*, De Vries, E, Rojas, R.F, Reyes, E.

**Palabras Claves:** Melanoma cutáneo, supervivencia, Bucaramanga (Colombia), registro poblacional.

**Contenido:** El melanoma cutáneo representa un porcentaje bajo de todos los tumores malignos de la piel pero ocasiona el 80% de las muertes por cáncer de piel. En Bucaramanga y su área metropolitana se desconocen datos relacionados con la supervivencia. El objetivo principal fue determinar la tasa de supervivencia a 5 años y como objetivos secundarios se definieron; describir las características socio-demográficas e histopatológicas y evaluar la asociación de la supervivencia con el género, localización anatómica del tumor y edad al momento del diagnóstico. Para esto se estudió una cohorte retrospectiva con 210 casos de melanoma cutáneo validados en el Registro Poblacional de Cáncer de Bucaramanga y su Área Metropolitana entre los años 2000 y 2009.

La tasa global de supervivencia a 5 años estimada para melanomas cutáneos infiltrantes fue de 79,3%.

En el análisis de supervivencia a 5 años según género, edad y localización anatómica aunque se identificaron diferencias, estas no fueron estadísticamente significativas.

## INTRODUCCION

El melanoma maligno cutáneo es un tumor que se origina en los melanocitos de la piel. Representa el 4% de todos los tumores malignos de la piel pero con una alta mortalidad (80%) entre todos los cánceres de piel(1,2).

La edad media al momento del diagnóstico es de 59 años y se calcula que en promedio un individuo pierde 20.4 años de vida potencial como consecuencia de la muerte por melanoma comparado a 16.6 años para todas las malignidades (3).

Es una enfermedad de proporciones epidémicas en países donde predomina la población caucásica y aunque su incidencia en países de población negra o hispánica es baja, su comportamiento agresivo determina la importancia de conocer sus características epidemiológicas con el fin de establecer medidas encaminadas a mejorar la supervivencia.

Los estudios de supervivencia han sido llevados a cabo principalmente en población blanca (Europa, Australia, Reino Unido, Norte América)(4), estableciéndose que el principal factor pronóstico está definido por la detección temprana, la cual está directamente relacionada con el estadio al momento del diagnóstico (TNM de la American Joint Committee on Cancer AJCC), determinado por los datos histopatológicos del tumor primario y la evidencia de compromiso regional o metastásico a distancia(5).

En Colombia, al igual que en otros países latinoamericanos, los datos sobre incidencia, mortalidad y supervivencia son escasos, gran parte de la información disponible se obtiene de registros poblacionales o instituciones, que reflejan una proporción de toda la población de un país, lo que determina la necesidad urgente de contar con datos epidemiológicos precisos e integrados(6).

A nivel local no se tiene información relacionada con la supervivencia; tampoco se conocen las características socio-demográficas tales como edad, género, estrato socioeconómico y régimen de afiliación a seguridad social. Igualmente se desconoce información sobre el reporte de datos histopatológicos importantes en el proceso de estadificación de melanomas primarios y en consecuencia fundamentales para la clasificación pronóstica.

Por esta razón y teniendo en cuenta que está disponible el Registro Poblacional de Cáncer de Bucaramanga y su área Metropolitana, el cual cuenta con información epidemiológica valiosa que no ha sido analizada, se planteó un estudio analítico retrospectivo de base poblacional que permitiera determinar la supervivencia a 5 años de los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo validados en el RPC-AMB entre los años 2000 a 2009.

Por otro lado, se buscó evaluar las características socio-demográficas e histopatológicas de importancia pronóstica en este grupo poblacional, con el objetivo adicional de obtener información epidemiológica que aporte datos sobre el comportamiento de esta patología en nuestro medio y con base en esta información definir en qué medida el abordaje diagnóstico y terapéutico en nuestra región está acorde con las recomendaciones señaladas para esta patología.

## 1. JUSTIFICACION

El melanoma cutáneo constituye un porcentaje bajo de todos los tumores malignos de la piel, pero ocasiona el 80% de las muertes por cáncer de piel lo que define que se considere un problema de salud de alto impacto.

En el mundo se diagnostican cerca de 160.000 casos nuevos cada año, la mayoría de ellos (80%) en Europa, Norte América, Australia y Nueva Zelanda(4). Se registra una incidencia creciente de la enfermedad en las últimas décadas en estas regiones, donde es considerada epidémica.

En Colombia no existe una base de datos unificada sobre la enfermedad, la información disponible sobre incidencia y mortalidad ha sido obtenida de los Registros Poblacionales de Cáncer como el de Cali y Bucaramanga o del Instituto Nacional de Cancerología (7)(8).

Por otra parte, los estudios sobre supervivencia han sido desarrollados en países de alta incidencia, mientras que en Colombia y otros países latinoamericanos son escasos, de ahí la importancia de mejorar el sistema de registro y realizar investigaciones que aporten información epidemiológica de la enfermedad en todos los aspectos.

El diagnóstico de melanoma en etapas tempranas es el factor determinante de la supervivencia. Según los nuevos criterios de estadificación y clasificación de Melanoma de la AJCC de 2009, son de importancia pronóstica en el estudio histopatológico; el espesor tumoral de Breslow, la presencia de ulceración y la tasa mitótica, datos que permiten clasificar el tumor (T). En la versión anterior (2002), el nivel de invasión de Clark constituía también un factor pronóstico importante (5)

La supervivencia a 5 años después del diagnóstico es excelente (90%) en pacientes con enfermedad localizada y un espesor de Breslow menor o igual a 1mm, mientras que para aquellos casos con Breslow mayor de 1mm la supervivencia varía del 50-90%. En los casos de compromiso nodal la supervivencia se reduce a la mitad y para enfermedad metastásica a distancia la supervivencia a 5 años es solo del 10%(9).

En este sentido, se propuso analizar una cohorte constituida por los casos con diagnóstico de melanoma cutáneo validados en el RPC-AMB entre los años 2000 a 2009, con el fin determinar la supervivencia a 5 años y adicionalmente hacer la caracterización socio-demográfica de la cohorte y el análisis de la información histopatológica del tumor primario, esta última de valor diagnóstico y pronóstico.

## 2. MARCO TEORICO

### 2.1 EPIDEMIOLOGIA DE MELANOMA

El melanoma maligno (MM) es un tumor que tiene su origen en las células melanocíticas. Se presenta principalmente en la piel pero puede encontrarse en mucosas, tracto uveal y leptomeninges(10). Aunque representa el 4% de todos los tumores malignos de la piel, tiene alta capacidad de invasión y es el causante de cerca del 75-80% de las muertes por cáncer de piel; solo el 10 - 14% de pacientes con enfermedad metastásica sobrevive a los 5 años(1)(2). El pronóstico y sobrevida están directamente relacionados con el diagnóstico precoz y el tratamiento apropiado, de ahí la importancia de contar con datos epidemiológicos que permitan establecer la situación actual de la enfermedad.

**2.1.1 Incidencia.** Tanto el melanoma cutáneo como el cáncer de piel no melanoma muestran un aumento en su incidencia en todo el mundo en las últimas décadas(10). En general se estima que el aumento anual en la incidencia de melanoma varía de 3% al 7% en población caucásica(11)

Según datos de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), GLOBOCAN 2012, se registraron 232.130 casos nuevos de melanoma cutáneo representando el 1,6% de todos los cánceres en el mundo con una incidencia de 2.8 casos/100.000 en mujeres y de 3.3 casos/100.000 en hombres(12)

La incidencia de melanoma cutáneo está fuertemente asociada con el fototipo de piel, lo que determina variaciones geográficas y una mayor afectación de la población caucásica(10), llegando a considerarse epidémico en Norte América, Australia y Europa.

En Estados Unidos según datos del Instituto Nacional de Cáncer, programa SEER (2007-2011) el melanoma cutáneo fue más frecuentemente diagnosticado entre los 55 y 64 años (media de 62 años) y el número de casos nuevos en hombres fue de 27.7/100.000 por año y en mujeres de 16.7/100.000 por año. Para el año 2015 según el mismo registro se estima que el melanoma cutáneo representará el 4.5% de todos los cánceres ocupando el quinto lugar después del cáncer de próstata, seno (mujeres), broncopulmonar y colorectal con 73.800 nuevos casos estimados(13).

Las tasas de incidencia más altas, han sido registradas históricamente en Australia. Datos de GLOBOCAN 2012, estimaron una incidencia de melanoma

cutáneo en hombres de 40,5/100.000 mientras que en mujeres fue de 30,0/100.000.

En contraste con los datos de Australia y Estados Unidos, los países europeos muestran una mayor incidencia de melanoma en las mujeres(14).

Según estimaciones de GLOBOCAN 2012, en Europa la tasa de incidencia de melanoma cutáneo fue 8,6/100.000 (47290 casos) en hombres y de 8,9/100.000 (53152 casos) en mujeres.

En Colombia no se dispone de un sistema de registro integrado de melanoma, sin embargo, se cuenta con bases de datos aisladas que aportan información valiosa sobre su epidemiología.

Al igual que la tendencia mundial, en Colombia se registró un aumento de la incidencia de melanoma cutáneo: según el Registro Poblacional de Cáncer de Cali, la tasa cruda de incidencia de melanoma cutáneo aumentó en varones de 1,6/100.000 en el periodo 1962-1966 a 3,5/100.000 en 2004-2008 y en mujeres de 1/100.000 a 3/100.000 en los mismos periodos(8)

Por otro lado, datos institucionales del Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta mostraron un aumento en la incidencia de 2.7 casos por 10.000 a 13 casos por 10.000 para el periodo 2003 a 2005(6).

En un estudio descriptivo retrospectivo de los casos de melanoma cutáneo primario que consultaron al Instituto Nacional de Cancerología en Colombia en el periodo 2006-2010 se incluyeron 599 casos, encontrándose que el mayor número de casos se registró en el año 2009 con 124, seguido por el año 2010 con 118 casos y 116, 110 y 108 casos para los años 2006, 2007 y 2008 respectivamente(15). En este estudio 344 eran mujeres y 255 hombres con una edad media al momento del diagnóstico de 60.8 años (2-96años).

A nivel local; se dispone de los datos del Registro Poblacional de Cáncer de Bucaramanga y su área metropolitana. Para el periodo 2003-2007 se registró que el melanoma cutáneo invasivo representó el 0,8% de todos los cánceres en hombres y el 1,3% de todos los cánceres en mujeres; con una tasa cruda de incidencia de 1,4 y 2.3 por 100.000 personas-año respectivamente(7).

**2.1.2 Mortalidad.** Las cifras sobre mortalidad por melanoma en las últimas décadas tienen una tendencia que difiere considerablemente de las de incidencia; con tasas de incremento de mortalidad mucho más bajas, lo cual indica mejor sobrevida, atribuida principalmente al diagnóstico temprano(14). En general, se ha reportado una estabilización en las tasas de mortalidad después de los años 80 en la mayoría de países(8).



GLOBOCAN 2012 registró 55.489 muertes por melanoma cutáneo, que representaron el 0,7% de todas las muertes por cáncer en el mundo, de las cuales 31.393 ocurrieron en hombres y 24.096 en mujeres; estos datos representan mortalidad de 0,9/100.000 personas en hombres y 0,6/100.000 en mujeres(12). Las tasas de mortalidad más alta se presentaron en Australia/Nueva Zelanda y las más bajas en el Sur de Asia Central(16).

En Estados Unidos, según cifras de SEER las tasas de mortalidad se han mantenido estables desde 2001 a 2010. Para el periodo 2006-2010, la tasa ajustada de mortalidad fue de 4.1/100.000 personas-año en hombres y de 1.7/100.000 personas-año en mujeres y la edad media al momento de la muerte fue de 69 años. Para el año 2015 se estima que 9940 personas morirán de la enfermedad(13)

En el Reino Unido el melanoma cutáneo ocupó el lugar 18 como causa de muerte por cáncer (2011), representando el 1% de todas las muertes por cáncer, con 2.209 muertes, de las cuales 1.295 (59%) ocurrieron en hombres y 914(41%) en mujeres. Estos datos indican que la tasa cruda de mortalidad para hombres fue de 4/100.000 y en mujeres de 3/100.000(16).

En Europa, para el año 2012, el melanoma maligno ocupó el lugar 19 como causa de muerte por cáncer (1% del total), con 22.200 muertes. Las tasas de mortalidad estandarizadas por edad más altas para el mismo año se presentaron en Noruega para hombres y en Eslovenia para mujeres y las más bajas en Albania para hombres y en Malta para mujeres(16)

A nivel local, según datos del Registro Poblacional de Cáncer de Bucaramanga y su Área Metropolitana, para el periodo 2003-2007 murieron 69 personas de las cuales 33 eran hombres y 36 mujeres para una tasa cruda de mortalidad de 1.4/100.000 personas-año para ambos géneros(7).

**2.1.3 Supervivencia.** La supervivencia de los pacientes con melanoma está determinada por el estadio clínico al momento del diagnóstico. La American Joint Committee on Cancer (AJCC) en su séptima edición (2009), establece los criterios de estadificación.

Se considera que en los casos de melanoma primario sin enfermedad metastásica los factores pronósticos de mayor importancia son: el grosor vertical del tumor o profundidad Breslow, la presencia de ulceración y la tasa mitótica, todos reconocidos por histopatología(5). A diferencia de la versión sexta de la AJCC (2002), en la actual clasificación, el nivel de invasión de Clark se utiliza cuando la tasa mitótica no puede ser determinada.

Las tasas de supervivencia global a 5 años varían según los diferentes estudios. En el Reino Unido, se reportaron tasas de supervivencia en adultos a 5 y 10 años en el periodo 2010-2011 del 90,4% y 89,5% respectivamente con diferencias de

género, teniendo mejor supervivencia a 5 años las mujeres (92.4% Vs 87.6%)(17). En Europa la supervivencia global a 5 años también varía según el género siendo del 84% para las mujeres y del 75% para los hombres, este mismo comportamiento se ha reportado en población española. En USA la supervivencia global a 5 años para el periodo 2005-2011 fue de 91,5%.(13)

La información disponible de supervivencia por melanoma en América Latina es escasa. Un estudio realizado en población de Brasil con una cohorte retrospectiva de 15 años que incluyó 1073 pacientes reportó tasas de supervivencias por debajo de las estadísticas mundiales con sobrevida a 5 años del 67,6% atribuido al diagnóstico en estadios avanzados de la enfermedad (18).

En general, la supervivencia a 5 años es excelente (90%) en pacientes con enfermedad localizada y un espesor de Breslow menor o igual a 1mm, mientras que para aquellos casos con Breslow mayor de 1mm la sobrevida varía del 50-90%. En los casos de compromiso nodal la supervivencia se reduce a la mitad aunque depende del grado de compromiso nodal y para enfermedad metastásica a distancia la supervivencia a 5 años es solo del 10%(9).

Otros factores pronósticos definidos son; el género, la edad al momento del diagnóstico y la localización anatómica del tumor(19). En los estudios epidemiológicos los hombres han mostrado mayores tasas de mortalidad con respecto a las mujeres, los individuos que presentan la enfermedad a los 60 o más años tienen pronóstico desfavorable e igualmente los tumores que se localizan en la cabeza y el cuello cuya incidencia es mayor en hombres, también se consideran de peor pronóstico(20)(21)

En la actualidad, el mejor conocimiento de los factores genéticos involucrados en la génesis del melanoma cutáneo, ha favorecido la identificación de alteraciones moleculares específicas para las diferentes variantes de melanoma, lo que ha permitido la introducción de la terapia target, tratamiento dirigido a bloquear vías de señalización definidas. En recientes estudios la terapia target ha mostrado mejorar la supervivencia en pacientes con melanoma metastásico(22).

## **2.2 FACTORES DE RIESGO**

Los factores de riesgo más importantes para desarrollar melanoma cutáneo son: la historia familiar de melanoma, la presencia de múltiples nevos benignos o atípicos y el antecedente personal de melanoma(2). Factores de riesgo adicionales son la inmunosupresión, la sensibilidad al sol y la exposición a la radiación UV. En general los factores de riesgo pueden clasificarse en 3 grupos: a) factores genéticos, b) factores ambientales y c) manifestaciones fenotípicas de interacciones genes-medio ambiente(11).

**2.2.1 Factores genéticos.** Se conocen múltiples genes relacionados directa o indirectamente con la patogenia del melanoma(23). Cerca del 5% de todos los melanomas cutáneos invasivos ocurren en individuos con historia familiar de 2 o más parientes cercanos afectados, lo cual indica que un pequeño grupo de pacientes tiene genes con baja prevalencia/alta penetrancia involucrados en la génesis de la enfermedad. Por otro lado, la predominancia de la enfermedad en grupos poblacionales característicos (piel blanca, pelo rubio o rojo y ojos azules) indican la presencia de genes de alta prevalencia/baja penetrancia que aumentan la susceptibilidad a desarrollar la enfermedad, al interactuar con factores medioambientales(14).

Dentro de los genes de baja prevalencia/alta penetrancia está identificada la mutación del gen del inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 2A (CDKN2A) localizado en el cromosoma 9p21, el cual está presente en el 25-40% de los casos de melanoma familiar y en el 1-3% de casos de melanoma esporádico(2)(23). La mutación también confiere mayor riesgo para desarrollar cáncer pancreático. Este gen codifica 2 proteínas supresoras tumorales: p16 o INK4A (inhibidor de CDK4A) y p14 o ARF (alternate reading frame) las cuales ejercen funciones reguladoras del ciclo y diferenciación celular a través de la proteína de retinoblastoma (Rb) y de la vía p53 respectivamente(11). La mutación de CDKN2A debe sospecharse en pacientes de sexo masculino, melanoma familiar, melanomas primarios múltiples, edad temprana de aparición del melanoma, antecedente personal y/o familiar de cáncer páncreas o de mama(23).

A este grupo también corresponden las mutaciones de los genes CDK4A (quinasa dependiente de ciclina) y del CCDN1 (ciclina D1) descritos con menor frecuencia que la mutación CDKN2A, funcionan juntos como un complejo que promueve la progresión del ciclo celular. Las mutaciones del CDK4A alteran el control del ciclo celular al impedir su interacción con el inhibidor de CDK4A(2). La mutación del CCDN1 parece tener un papel oncogénico en el melanoma acral(2)(23).

La mutación del MCR1 que codifica para el receptor transmembrana de la MSH (Hormona estimulante de melanocitos) localizado en los melanocitos, se considera el prototipo de genes con alta prevalencia/baja penetrancia(23). Este gen es altamente polimorfo, confiriéndole a algunas variantes alélicas menor afinidad del receptor por la MSH. La unión de la MSH a su receptor, estimula señales intracelulares que aumentan la expresión de enzimas involucradas en la melanogénesis. La mayoría de polimorfismos que confieren riesgo para melanoma se han descrito en individuos de piel clara y/o pelo rojo. Por tanto en personas de piel clara la base de la susceptibilidad aumentada para desarrollar melanoma es la incapacidad para producir melanina, que constituye la principal defensa de los melanocitos contra la luz UV(2).

Otros genes involucrados, codifican para proteínas de la vía de señalización MAPK (proteín-quinasa activada por mitógeno) que interviene en la proliferación,

crecimiento y migración celular y se encuentra activada en melanoma. Dentro de los genes mutados en esta vía están los que codifican para receptores tirosin quinasa como el KIT, localizado en la superficie celular y alterado en el 30-40% de melanomas mucosos, acrales y los asociados a daño por exposición solar crónica. También se describen mutaciones activadoras del gen NRAS identificadas en el 15-20% de melanomas y del gen BRAF en el 50-60% de melanomas principalmente relacionados con piel expuesta intermitentemente a la radiación UV(11). El BRAF es el activador más potente de la proteína MEK (quinasa activada por mitógeno) y se considera el oncogén que con mayor frecuencia está mutado en cáncer incluyendo el melanoma cuya mutación somática más frecuente es p.V600E. La mutación BRAF es considerada el paso inicial y necesario para la tumorigénesis(23)

**2.2.2 Factores ambientales.** La exposición a la luz UV es el principal factor medioambiental involucrado en la génesis de melanoma. Se considera que el riesgo total para desarrollar melanoma está determinado por la interacción de factores genéticos y la exposición a la radiación UV(2).La radiación UV produce modificaciones genéticas en la piel, deteriora la función inmune cutánea, aumenta la producción local de factores de crecimiento e induce la generación de especies reactivas de oxígeno que afectan melanocitos y también queratinocitos(2)(24). Los datos que apoyan el papel de la radiación UV en la producción de melanoma son(25):

- La incidencia de melanoma es 10-20 veces mayor en personas de piel clara que de piel oscura
- Entre las personas de piel clara la incidencia es mayor con la proximidad al ecuador.
- Las personas con Xeroderma pigmentoso tienen 1000 veces mayor riesgo de desarrollar melanoma que la población general.
- Las personas con historia de otros cánceres de piel (CA escamocelular o CA basocelular) causados por exposición a radiación UV tienen 3 veces mayor riesgo de desarrollar melanoma.
- Los inmigrantes de piel clara desde países de alta a baja latitud tienen incidencia de melanoma más baja que residentes nativos y viceversa.
- El fenotipo de sensibilidad al sol (piel clara, pecas y tendencia a quemarse) tienen cerca de 2 veces mayor riesgo de melanoma en todas las poblaciones.

Tanto la radiación UVB como la UVA generan riesgo de melanoma. La radiación UVB es más intensa en regiones ecuatoriales donde la incidencia de melanoma es mayor. De igual forma, ha sido posible inducir melanoma en peces con exposición a radiación UVA y se ha demostrado que los usuarios de cámaras de bronceo que utilizan radiación PUVA tienen mayor incidencia de melanoma, este riesgo se incrementa con la exposición antes de los 35 años y por esta razón desde el año

2009 estas cámaras son consideradas carcinógenos por la OMS y la IARC (Agencia para la investigación del cáncer)(26)(27).

Por otro lado, según estudios epidemiológicos tanto la exposición solar intermitente como la historia de quemadura solar a temprana edad son factores de riesgo para desarrollar melanoma(28).

### **2.2.3 Manifestaciones Fenotípicas de Interacciones Genes-Medio ambiente.**

La expresión clínica de la interrelación genes-medio ambiente está determinada por la presencia de nevos melanocíticos comunes, nevos melanocíticos atípicos y efélides y lentigos solares. Son considerados el factor de riesgo independiente más fuerte para desarrollar melanoma(11)

Los estudios muestran una consistente relación directa entre el número de nevos melanocíticos comunes y el riesgo de desarrollar melanoma. Se ha estimado que en individuos con más de 50 nevos melanocíticos comunes el riesgo relativo varía según la población estudiada y puede ir desde 6.9 a 53.9(11)

En cuanto a la presencia de nevos melanocíticos atípicos, los estudios demuestran que existe un aumento del riesgo de melanoma cuando existen 5 o más de estos nevos y se considera que esto constituye un factor de riesgo independiente para melanoma esporádico(29).

La presencia de efélides y lentigos solares también se considera un factor de riesgo independiente del número de nevos melanocíticos comunes y hacen parte de la expresión clínica de la exposición solar.

## **2.3 FACTORES PRONOSTICOS DE LA SUPERVIVENCIA POR MELANOMA CUTANEO**

El principal factor pronóstico en pacientes con melanoma cutáneo está determinado por la estadificación TNM del tumor primario al momento del diagnóstico. El American Joint Committee on Cancer (AJCC) Melanoma Staging Database, en su séptima edición determinó la clasificación TNM para melanoma cutáneo, estableciéndose que las características histológicas del tumor primario (T) son marcadores importantes de pronóstico (espesor tumoral, tasa mitótica y la presencia de ulceración), al igual que la presencia de micrometástasis/metástasis nodales y metástasis a distancia.(5).

Hay evidencia de que tres características histopatológicas son de importancia esencial para predicción de pronóstico:

- Espesor tumoral de Breslow: es la medida en mm determinada por el patólogo que mide la profundidad tumoral desde la capa granular de la epidermis o desde la base de la úlcera si el tumor está ulcerado hasta la máxima profundidad de las células tumorales. Se considera el principal

factor pronóstico pues se relaciona directamente con el volumen tumoral. Es requerido para clasificar el tumor (T) en el sistema de estadificación de la AJCC.

- Ulceración microscópica: la supervivencia a 5 años se reduce del 80% en tumores no ulcerados al 55% para tumores ulcerados. Al igual que el espesor tumoral de Breslow, está incluida como criterio para clasificar el tumor (T) en el sistema de estadificación de la AJCC.
- Tasa mitótica: es la medida del número de mitosis dérmicas por mm<sup>2</sup>. Independientemente del Breslow, una tasa mitótica  $\geq 1$  mitosis/mm<sup>2</sup> se asocia con peor supervivencia libre de enfermedad(30). Reemplazó al nivel de Clark (invasión según capas de la piel) en las actuales guías de estadificación de la AJCC.

Otras características histopatológicas que asociadas a las anteriores se correlacionan con mal pronóstico son: la presencia de invasión linfovascular, el infiltrado inflamatorio escaso o nulo, la presencia de microsateletosis definida como el hallazgo de nódulos tumorales en dermis reticular o tejido celular subcutáneo separados del tumor principal y que miden más de 0,05mm indicando la presencia de metástasis locales(31).

Las tasas de supervivencia basadas en la clasificación TNM para el estadio IA (T1aN0M0) a 5 y 10 años según el AJCC fue de 97% y 93%, mientras que para el IIC(T4bN0M0), fue de 53% y 39% respectivamente. En los pacientes con metástasis nodales, es decir estadio III las tasas de supervivencia a 5 años fueron 78%, 59% y 40% para los estadios IIIA, IIIB y IIIC respectivamente. En los pacientes con metástasis a distancia o estadio IV, la supervivencia se establece según el órgano afectado y los niveles de LDH (Deshidrogenasa láctica), definiéndose 3 categorías, con tasas de supervivencia a un año de 62%, 53% y 33% para los estadios M1a, M1b y M1c respectivamente(5).

Otros factores pronósticos son el género, localización anatómica del tumor y la edad al momento del diagnóstico. Los estudios epidemiológicos han mostrado que los hombres tienen menores tasas de supervivencia con respecto a las mujeres(20)(21). Adicionalmente en las mujeres, la localización anatómica más frecuente es en extremidades, la cual se relaciona con mejores tasas de supervivencia comparadas con la localización en tronco, cabeza y cuello más observada en hombres(32). En cuanto a la edad, los pacientes con diagnóstico de melanoma después de los 65 años tienen un pronóstico desfavorable con respecto a población más joven(33).

## **2.4 SUBTIPOS CLINICOS DE MELANOMA CUTANEO**

El melanoma cutáneo tiene cuatro subtipos clínicos principales y se definen por su patrón de crecimiento(11)(34):

**Cuadro 1. Subtipos de Melanoma Cutáneo**

Subtipo	Característica	Frecuencia	Edad media de dx (años)
Melanoma de extensión superficial	<b>CLINICA:</b> Mácula pigmentada de bordes y color irregulares con patrón de crecimiento horizontal. Se origina de novo o sobre un nevus. Afecta piel con fotodaño intermitente. Más común en tronco y extremidades <b>HISTOLOGICA:</b> melanocitos atípicos en nidos o dispersos en todos los niveles dentro de la epidermis.	60-70% (blancos)	51
Melanoma nodular	<b>CLINICA:</b> Nódulo pigmentado con patrón de crecimiento vertical de novo. Más común en tronco y miembros inferiores. <b>HISTOLOGICA:</b> melanoma invasor sin evidencia de componente intraepidérmico adyacente, aunque hay usualmente invasión epidérmica por células malignas directamente suprayacentes a la masa dérmica.	15-30% (blancos)	56
Melanoma lentigo maligno	<b>CLINICA:</b> Mácula pigmentada de bordes y color irregulares principalmente en piel con fotodaño crónico (cara, cuello y antebrazos), se origina de un lentigo maligno (melanoma in situ). <b>HISTOLOGICA:</b> componente epidérmico de melanocitos atípicos individuales o en nidos usualmente confinados a la capa basal y con pequeña invasión pagetoide de la epidermis.	10% (blancos)	68
Melanoma lentiginoso acral	<b>CLINICA:</b> Mácula pigmentada de bordes y color irregulares localizada en palmas, plantas o aparato ungueal. Puede originarse de novo o en asociación con nevo melanocítico. <b>HISTOLOGICA:</b> la mayoría muestra un patrón lentiginoso con predominancia de unidades solitarias de melanocitos a lo largo de la unión dermoepidérmica.	5% (blancos) 70% (negros) 45% (asiáticos)	63

El melanoma de extensión superficial es el subtipo más frecuente en población caucásica, sin embargo, en la población negra e hispana, predomina el subtipo lentiginoso acral. Esta variante clínica usualmente es diagnosticada en estadios avanzados y por tanto su pronóstico es desfavorable(35). En hombres el melanoma de extensión superficial se localiza principalmente en el tronco, mientras que en las mujeres lo hace en las extremidades. La localización más

frecuente del melanoma nodular es el tronco, la cabeza y el cuello, su pronóstico es pobre porque generalmente el diagnóstico es tardío.

Existe la variante amelanótica de melanoma, que dificulta el diagnóstico clínico temprano pues carece de pigmentación. Todas las variantes anteriores pueden presentarse clínicamente en forma amelanótica, excepto el subtipo lentigo maligno melanoma. El pronóstico del melanoma amelanótico no es diferente al reportado con las formas pigmentadas(11).

Otras variantes de melanoma descritas son: melanoma mucoso, melanoma ocular, melanoma desmoplásico, melanoma spitzoide, melanoma folicular, sarcoma de células claras, melanoma mixoide, melanoma vitiligo-like entre otros(34).

## 2.5 DIAGNOSTICO

En la práctica clínica el diagnóstico de melanoma se basa en la inspección visual lográndose una precisión que no alcanza el 75%. Los hallazgos clínicos que apoyan el diagnóstico son el cambio de forma, tamaño y color de una lesión pigmentada. El ABCD (**A**simetría, **B**ordes irregulares, **C**olor variable y **D**íámetro mayor a 5mm) son características útiles pero compartidas con el nevo melanocítico atípico por lo cual es de gran importancia tener presente el cambio de las características en el tiempo(11).

La Dermatoscopia es un instrumento que aumenta la sensibilidad diagnóstica, magnifica las estructuras cutáneas (epidermis, unión dermoepidérmica y dermis superficial) y facilita la identificación de características específicas del melanoma.

Una vez es identificada una lesión sospechosa siempre que sea posible, debe realizarse biopsia excisional idealmente con 1 a 2mm de márgenes. Las situaciones en las cuales no es recomendable hacer biopsia excisional tienen que ver con la localización de la lesión y el tamaño, por ejemplo: cara, superficie palmar y plantar, orejas, región distal de los dedos, región subungueal y lesiones muy grandes. El estudio histopatológico permite evaluar las características que definirán la estadificación clínica del melanoma y como consecuencia el tratamiento indicado(9).

Está establecido que la información clínica esencial que debe recibir el patólogo una vez se ha realizado la biopsia incluyen: edad del paciente, género y localización anatómica de la lesión, además de la técnica de biopsia realizada (incisional o excisional) y el tamaño de la lesión (30). Como datos opcionales, la descripción clínica, características dermatoscópicas, satelitosis macroscópica y fotografía de la lesión.

Las características histológicas que deben ser reportadas en el informe de patología consideradas esenciales según las Guías de Atención y Manejo de



Melanoma Cutáneo Primario publicadas en 2011 son: espesor tumoral de Breslow en mm, presencia o ausencia de ulceración, tasa mitótica en mitosis/mm<sup>2</sup>, márgenes periféricos y profundos, nivel de invasión de Clark en tumores de  $\leq$  1mm de Breslow cuando la tasa mitótica no puede ser evaluada y presencia o ausencia de microsateletosis. Como datos opcionales debe reportarse la invasión linfovascular, subtipo histológico, neurotropismo, regresión, infiltrado linfocítico, presencia de desmoplasia pura vs mezclada con células epitelioides o fusocelulares y fase de crecimiento vertical(30)(36).

En caso de lesiones histológicamente dudosas se debe considerar la realización de hibridación genómica comparativa (CGH) o hibridación in situ fluorescente (FISH)(36).

## 2.6 ESTADIFICACIÓN

La estadificación del melanoma se basa en el estudio anatomopatológico de la lesión primaria y la valoración complementaria. El espesor tumoral de Breslow define el tamaño (T) y los estudios adicionales incluida la biopsia de ganglio centinela en los casos indicados, determinan el compromiso nodal (N) o metastásico a distancia (M).

Actualmente se utiliza la séptima edición del sistema de estadificación de Melanoma de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) del año 2009, en la cual la tasa mitótica ha reemplazado el nivel de invasión de Clark como segundo factor predictor de sobrevida después del Breslow para tumores menores o iguales a 1mm de espesor.

**Cuadro 2. Categorías de clasificación TNM para melanoma cutáneo. American Joint committee on Cancer. 2009**

Tumor Primario (T)		
Clasificación	Espesor(mm)	Ulceración/mitosis
TX	El tumor primario no puede ser evaluado	
T0	No evidencia de tumor primario	
Tis	NA	NA
T1	Melanoma $\leq$ 1.0mm de espesor	a: sin ulceración y $<$ 1mitosis/mm <sup>2</sup> b: con ulceración o $\geq$ 1 mitosis/mm <sup>2</sup>
T2	Melanoma 1.01 – 2.0mm	a: sin ulceración b: con ulceración
T3	Melanoma 2.01-4.0mm	a: sin ulceración b: con ulceración
T4	Melanoma $>$ 4mm	a: sin ulceración b: con ulceración

<b>Cuadro 2. (continuación)</b>		
<b>Nódulos linfáticos regionales (N)</b>		
NX	Los nódulos no pueden ser evaluados (ej: previamente removidos por otra razón)	
N0	No se detectan metástasis regionales	
N1	1 Nódulo	a:micrometastasis* b:macrometástasis**
N2	2-3 Nódulos	a:micrometastasis b:macrometástasis c:metástasis en tránsito/satélites sin nódulos metastásicos
N3	>/=4 Nódulos, metástasis en tránsito/satélites con nódulos metastásicos	
<b>Metástasis a distancia (M)</b>		
M0	No evidencia de metástasis a distancia	
M1a	Metástasis de piel, subcutáneas o ganglios linfáticos distantes	LDH normal
M1b	Metástasis a pulmón	LDH normal
M1c	Metástasis a otras vísceras	LDH normal
	Cualquier metástasis a distancia	LDH elevada

\*Micrometástasis son diagnosticadas después de biopsia de ganglio centinela y linfadenectomía completa (si se practicó)

\*\*Macrometástasis son definidas como metástasis nodales detectables clínicamente confirmadas por linfadenectomía terapéutica o cuando las metástasis nodales exhiben extensión extracapsular.

Fuente: Balch, Charles M, Gershenwald, Jeffrey E. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. Journal of Clinical Oncology. 2009;27:6199-6206

**Cuadro 3. Estadío anatómico agrupado para Melanoma Cutáneo. American Joint committee on Cancer. 2009**

<b>Estadío clínico*</b>				<b>Estadío patológico**</b>			
<b>Estadío 0</b>	Tis	N0	M0	<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>Estadío IA</b>	T1a	N0	M0	<b>IA</b>	T1a	N0	M0
<b>Estadío IB</b>	T1b	N0	M0	<b>IB</b>	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
<b>Estadío IIA</b>	T2b	N0	M0	<b>IIA</b>	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
<b>Estadío IIB</b>	T3b	N0	M0	<b>IIB</b>	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
<b>Estadío IIC</b>	T4b	N0	M0	<b>IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>Estadío III</b>	Cualquier T	>/=N1	M0	<b>IIIA</b>	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				<b>IIIB</b>	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0

					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
				<b>IIIC</b>	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					Cualquier T	N3	M0
<b>Estadío IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1	<b>IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

\*Incluye microestadificación del melanoma primario y evaluación clínica/radiológica para metástasis. Por convención debe ser usada después de la escisión completa del melanoma primario con evaluación clínica de metástasis regionales y a distancia.

\*\*Incluye microestadificación del melanoma primario e información patológica de ganglios linfáticos regionales después de linfadenectomía parcial o completa. Los paciente con estadío 0 o IA son la excepción, ellos no requieren evaluación patológica de sus ganglios linfáticos.

Fuente: Balch, Charles M, Gershenwald, Jeffrey E. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. Journal of Clinical Oncology. 2009;27:6199-6206

## 2.7 TRATAMIENTO

Las siguientes son algunas de las recomendaciones de tratamiento de las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) publicadas en el 2015.

**2.7.1 Excisión quirúrgica amplia.** Constituye el tratamiento de elección para melanoma. Las guías de la NCCN, recomienda márgenes de excisión dependiendo del espesor de Breslow así:

ESPESOR	MARGENES DE EXCISIÓN
In situ	0,5 a 1 cm
</= 1mm	1 cm
1,01 a 2mm	1-2 cm
2,01-4mm	2 cm
>4mm	2 cm

**2.7.2 Biopsia de ganglio centinela.** Constituye un procedimiento para identificar pacientes con metástasis nodales no evidentes clínicamente. Actualmente se considera que la biopsia de ganglio centinela es una técnica importante en la estadificación del melanoma pero no se ha podido demostrar que tenga impacto en la sobrevida.

Las guías de la NCCN no recomiendan realizar biopsia de ganglio centinela en pacientes con melanoma in situ o Breslow menor o igual a 0,75mm. Para melanomas con Breslow de 0,76 a 1 mm que tengan ulceración o tasa mitótica mayor o igual 1/mm<sup>2</sup> o Breslow mayor a 1mm debe considerarse la realización de biopsia de ganglio centinela.

**2.7.3 Disección de ganglios linfáticos.** El impacto en sobrevida y control de la enfermedad al realizar vaciamiento ganglionar completo ante la positividad de un ganglio centinela positivo no ha sido claramente demostrado, sin embargo, la recomendación actual según las guías de la NCCN es llevar a disección ganglionar completa a todo paciente con ganglio centinela positivo.

Los pacientes con compromiso nodal evidente clínicamente sin hallazgos de metástasis a distancia también deben ser llevados a disección ganglionar completa.

**2.7.4 Principios de Radioterapia en Melanoma.** No está indicada en melanoma localizado y resecado, excepto para el subtipo de melanoma desmoplásico que tiende a ser localmente agresivo. Es una terapia que se considera en pacientes muy seleccionados en los que la cirugía no logró alcanzar márgenes negativos o en los casos de enfermedad nodal clínicamente evidente que son llevados a resección nodal y tienen alto riesgo de recaída, sin embargo la toxicidad local y cutánea a largo plazo condicionan su uso. Constituye una opción para manejo paliativo en casos de metástasis cerebrales o metástasis de hueso o tejidos blandos sintomática.

**2.7.5 Tratamiento sistémico para enfermedad metastásica o no resecable.** La elección del tratamiento sistémico disponible actualmente depende del tipo de mutación BRAF-V600 identificada. En los casos de mutación de tipo salvaje en quienes se anticipa una evolución clínica estable se recomiendan las siguientes opciones: Inmunoterapia (Pembrolizumab, Nivolumab, Ipilimumab) o altas dosis de IL-2. Para los casos en los que se anticipa un deterioro rápido las opciones son: Inmunoterapia (Pembrolizumab, Nivolumab), agentes citotóxicos (Dacarbazina, Temozolomida, Paclitaxel, Paclitaxel/Carboplatino), Imatinib para mutación activadora del C-Kit o bioquimioterapia (Dacarbazina / cisplatino / Vinblastina o Temozolomida /cisplatino / Vinblastina con o sin IL-2 o IFN alfa). Para las mutaciones BRAF-V600 con alelo mutante en los que se anticipa evolución clínica estable se recomiendan: Inmunoterapia (Pembrolizumab, Nivolumab, Ipilimumab), Dabrafenib+Trametinib o altas dosis de IL-2. En los casos de enfermedad rápidamente progresiva Dabrafenib+Trametinib, Vemurafenib, Dabrafenib, Pembrolizumab o Nivolumab.(36)

**2.7.6 Seguimiento.** No existe consenso con respecto al seguimiento de pacientes con melanoma. La frecuencia de seguimiento dependerá del riesgo de recurrencia, melanoma primario previo, historia familiar de melanoma, presencia de nevos displásicos y las preocupaciones del paciente.

La NCCN recomienda a los pacientes con melanoma estadio IA a IIA, valoración médica con énfasis en examen nodal y piel cada 6-12 meses por 5 años y posteriormente cada año. El examen rutinario de sangre o imágenes diagnósticas no es considerado útil en estos pacientes.

Para pacientes con melanoma estadio IIB-IV la NCCN recomienda examen médico cada 3 a 6 meses por 2 años, después cada 3 a 12 meses por 3 años y posteriormente cada año. Aunque no está recomendado realizar imágenes diagnósticas al inicio en pacientes asintomáticos, pues existe evidencia de que no es costo-efectivo y sí puede generar falsos positivos, la Rx de torax, la tomografía computarizada y/o el PET/CT (Tomografía por emisión de positrones/Tomografía computarizada) pueden considerarse cada 4-12 meses o la Resonancia nuclear magnética cerebral cada año en pacientes de alto riesgo de recurrencia o enfermedad metastásica y deben solicitarse a juicio del médico tratante.

La ecografía de ganglios linfáticos regionales debe considerarse en casos de enfermedad nodal dudosa clínicamente, pacientes a quienes no se les realizó ganglio centinela estando indicado y pacientes con ganglio centinela positivo que no fueron llevados a resección ganglionar completa.

El riesgo de recurrencia en melanoma se presenta en los primeros 5 años, por lo tanto estudios imagenológicos rutinarios más allá de este periodo no se recomiendan.

Finalmente, los médicos deben educar a todos los pacientes sobre el autoexamen de la piel y en los casos de enfermedad en estadio IA a IV, sobre la palpación de sus ganglios linfáticos.

### **3. METODOLOGÍA**

#### **3.1. OBJETIVOS DEL PROYECTO**

##### **3.1.1 Objetivo general**

Determinar la tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2009 en Bucaramanga y su área Metropolitana

##### **3.1 2 Objetivos específicos**

- Describir las características demográficas de los casos de melanoma cutáneo del área metropolitana de Bucaramanga
- Describir las características histopatológicas de los casos de melanoma cutáneo del área metropolitana de Bucaramanga
- Establecer la asociación entre la edad de los pacientes al momento del diagnóstico y la supervivencia a 5 años.
- Establecer la asociación entre el género de los pacientes y la supervivencia a 5 años.
- Establecer la asociación entre la localización anatómica del melanoma y la supervivencia a 5 años.

#### **3.2 TIPO DE ESTUDIO**

Estudio analítico observacional, tipo cohorte retrospectiva

#### **3.3 POBLACIÓN**

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo diagnosticados por histopatología entre los años 2000 a 2009 validados

en el Registro Poblacional de Cáncer de Bucaramanga y su Área Metropolitana (RPC-AMB).

### **3.4 TIPO DE MUESTREO**

No se realizó muestreo pues el estudio es de base poblacional con todos los casos validados en el RPC-AMB

### **3.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes con melanoma cutáneo diagnosticado por histopatología y validados en el Registro Poblacional de Cáncer de Bucaramanga y su área Metropolitana entre el 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2009.

### **3.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Casos de melanoma en otra localización (no cutáneo)
- Casos de melanoma cutáneo no primario
- Casos de melanoma cutáneo que no pertenezcan al área Metropolitana de Bucaramanga
- Casos de melanoma cutáneo que no correspondan al periodo 2000 a 2009

### **3.7 FUENTES DE INFORMACIÓN**

Los datos se obtuvieron del RPC-AMB y de las historias clínicas de los casos de melanoma disponibles en hospitales, clínicas, centros oncológicos y médicos tratantes. Los datos de mortalidad por melanoma se obtuvieron de información del DANE, Registraduría del estado civil, Secretaria de Salud Departamental de Santander y en caso necesario directamente con la familia.

### 3.8 VARIABLES

Las variables que se tuvieron en cuenta para llevar a cabo este estudio se describen en el anexo C.

### 3.9 PROCEDIMIENTOS

**Recolección de la información.** El listado de casos elegibles se obtuvo de la base de datos Can-Reg del RPC-AMB. El registro de los casos de cáncer en esta base de datos se realiza según las recomendaciones de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC por sus siglas en inglés), los datos de cada caso son obtenidos de varias fuentes de información y la validación de la información es realizada por la directora y el grupo de trabajo del RPC-AMB.

A través del filtro por municipios del área metropolitana de Bucaramanga y fecha de diagnóstico en la base de datos Can-Reg se extrajeron un total de 236 casos de melanoma registrados entre el 1 de enero de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2009.

A partir de los 236 casos elegibles se inició la recolección de la información a través de un formato de recolección (Anexo A), en un principio con datos que reposan en el archivo físico del RPC-AMB y posteriormente se verificó el nombre y documento de identificación de todos los casos a través de información de la Procuraduría General de la Nación y la base de datos de la Registraduría Nacional del Estado Civil.

Se hizo una revisión de las historias clínicas con el fin de realizar una nueva validación de los datos existentes, especialmente en lo referente a fecha de nacimiento de cada caso, procedencia y localización anatómica del tumor primario. De la misma manera se revisaron los reportes de histopatología que pudieron obtenerse de los diferentes laboratorios de patología y de las instituciones prestadoras de servicios de salud donde fue atendido el caso para precisar datos referentes a las características histopatológicas del melanoma tales como, tipo histológico, espesor tumoral de Breslow, nivel de invasión de Clark, presencia de ulceración, invasión linfovascular o perineural, presencia de infiltrado linfocítico y microsateletosis.

La fecha de muerte se obtuvo por medio de la página Web de la Registraduría Nacional del Estado Civil con el número de resolución de fallecimiento y a través del número de Certificado de Defunción en la base de datos del DANE se identificó la causa de muerte y se complementó en caso necesario, con



información de las historias clínicas. En casos ocasionales se requirió contactar al paciente o su familia para lo cual se diligenció el consentimiento informado Anexo C.

Al terminar el proceso de validación se hizo retroalimentación con la base de datos del RPC-AMB, haciéndose corrección de algunas variables en la base de datos Can-Reg relacionadas con 26 casos excluidos por diferentes motivos (no correspondencia de fecha de diagnóstico, no correspondencia al AMB, localización del tumor fuera de la piel, melanoma de origen primario desconocido)

### **Análisis estadístico de los datos.**

Estudio descriptivo: para el análisis descriptivo se elaboró una base de datos en Excel. Las variables socio-demográficas e histopatológicas en escala de medición cualitativas se describieron como frecuencias y porcentajes haciendo un análisis por género y grupos de edad y para las variables de tipo cuantitativo como la edad, se calculó la media. También se calcularon y graficaron las tasas de incidencia crudas y ajustadas por edad según el sexo.

En base a la información obtenida sobre el estado vital de la cohorte al 31 de diciembre de 2014 se construyó la variable de supervivencia a 5 años en función del tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico histopatológico hasta la ocurrencia de la muerte o fecha de último contacto, en los casos en los cuales no fue posible obtener la fecha exacta de muerte, se dejó como fecha el día 30 de junio del año de expedición de la resolución de fallecimiento. Se procesó esta información a través del programa STATA VE SE 11.2 y se determinaron y graficaron las siguientes características.

- Supervivencia a 5 años por melanoma: Kaplan Meier
- Supervivencia a 5 años estratificado por edad: Kaplan-Meier
- Supervivencia a 5 años estratificado por género: Kaplan-Meier
- Supervivencia a 5 años estratificado por localización anatómica: Kaplan-Meier
- Determinación de diferencias estadísticamente significativas usando la prueba de log-rank.

Adicionalmente determinó si las diferencias son estadísticamente significativas usando la prueba de log-rank.

#### **4. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este estudio se presentó de acuerdo con la reglamentación ética vigente (Declaración de Helsinki, Resolución 8430 de 1993) y fue evaluado por los comités de ética de las instituciones participantes, está clasificado como una investigación de riesgo mínimo de acuerdo con la resolución 0008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia

En los casos en que se requirió una entrevista directa con el paciente o su familia, se aplicó un formato de consentimiento informado, previa aprobación por los comités de Ética en investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Bucaramanga donde está adscrito el RPC-AMB.

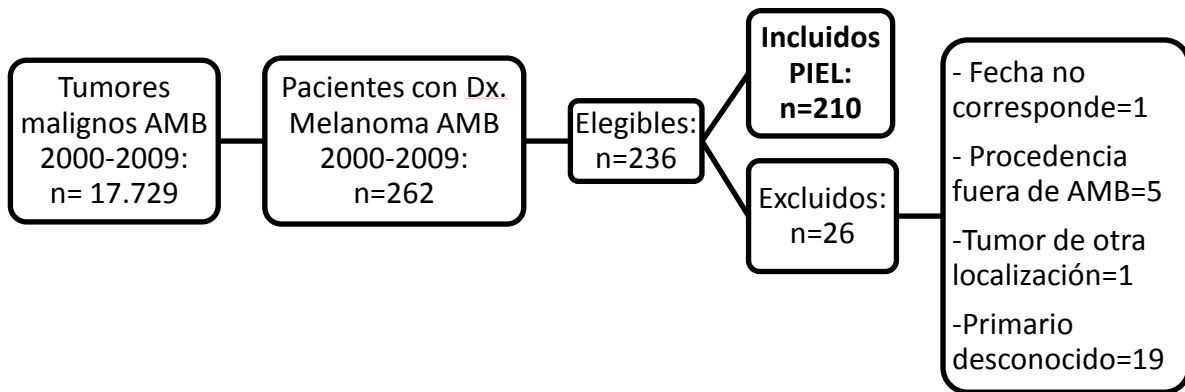
Con el fin de mantener la confidencialidad de los datos obtenidos, los casos fueron codificados con un número consecutivo.

La información obtenida se mantendrá en custodia de la Universidad Autónoma de Bucaramanga (Facultad de Salud – RPC-AMB) según la normatividad establecida por el Ministerio de Salud de Colombia (Resolución 1995 de 1999)

## 5. RESULTADOS

La cohorte estudiada se obtuvo de la base de datos del RPC-AMB, que durante el periodo 2000 a 2009 captó 17.729 casos de tumores malignos, de los cuales 262 fueron melanomas. En base a los criterios de inclusión se extrajeron 236 casos de melanoma cutáneo en Bucaramanga y el área metropolitana y durante el proceso de revalidación de la información se excluyeron 26 casos. Ver Figura 1.

**Figura 1. Selección y descripción de la cohorte casos con diagnóstico de Melanoma cutáneo en AMB 2000-2009**



Los motivos de no inclusión fueron: no correspondencia de la fecha de diagnóstico (uno), lugar de procedencia diferente al AMB (cinco), localización del tumor en mucosa nasal (uno) y melanomas con origen primario desconocido (19).

### 5.1 DESCRIPCION DE LA COHORTE

De los 210 casos incluidos el 40,9% eran hombres y 59% eran mujeres, el rango de edad fue de 4 a 93 años al momento del diagnóstico; con una edad media de 59,2 años para mujeres y 57 años para hombres. El 56,5% era menor de 65 años.

El estrato socioeconómico fue identificado en el 76,1% de los casos, de los cuales la mayoría correspondieron al estrato 3 con el 31,4% (n=66), seguidos por el 20,4% (n=43) y el 10,4% (n=22) en estrato 4 y 2 respectivamente.

El mayor sitio de procedencia correspondió a Bucaramanga con 59,5% (n=125), seguido en orden de frecuencia por Floridablanca, Girón y Piedecuesta.

El régimen de afiliación a la seguridad social en el momento del diagnóstico, se pudo establecer en 195 casos (92,8%), la mayoría de los cuales pertenecían al régimen contributivo 53,8%, seguido por el régimen subsidiado 21,4% . Ver tabla1.

**Tabla 1. Descripción de las características socio-demográficas de casos de melanoma cutáneo en AMB 2000-2009**

Variable	Mujeres n(%)	Hombres n(%)	Total N(%)
<b>Frecuencia</b>	124(59)	86 (41)	210(100)
<b>Promedio edad (DS)</b>	59.2 +/-17.9	57.0 +/-16,9	58,3 +/-17.5
<b>Edad (años)</b>			
<45	25(20,2)	21(24,4)	46 (21,9)
45-54	24(19,4)	15(17,4)	39 (18,6)
55-64	21(16,9)	13(15,1)	34 (16,2)
>/=65	54(43,5)	36(41,9)	90 (42,9)
Sin dato	0	1(1,2)	1 (0,5)
<b>Estrato socioeconómico</b>			
1	5(4,0)	4(4,7)	9 (4,3)
2	12(9,7)	10(11,6)	22 (10,5)
3	42(33,9)	24(27,9)	66 (31,4)
4	28(22,6)	15(17,4)	43 (20,5)
5	4(3,2)	4(4,7)	8 (3,8)
6	6(4,8)	6(7,0)	12 (5,7)
Sin dato	27(21,8)	23(26,7)	50 (23,8)
<b>Municipio de Procedencia</b>			
Bucaramanga	76(61,3)	49(57,0)	125 (59,5)
Floridablanca	29(23,4)	21(24,4)	50 (23,8)
Girón	9(7,3)	7(8,1)	16 (7,6)
Piedecuesta	10(8,1)	9(10,5)	19 (9)
<b>Régimen de Seguridad Social</b>			
Contributivo	68(54,8)	45(52,3)	113 (53,8)
Subsidiado	29(23,4)	16(18,6)	45 (21,4)
Especial	20(16,1)	17(19,8)	37(17,6)
Sin dato	7(5,6)	8(9,3)	15 (7,1)

De toda la cohorte la localización anatómica más frecuente fue en extremidades inferiores con el 35.7% (n=75), de los cuales la mayoría fue en plantas (n=29),

seguido por otras áreas del miembro inferior (n=22), en tercer lugar la región no volar del pie (n=16) y por último la región subungueal (n=13), siendo el grueso artejo el más afectado.

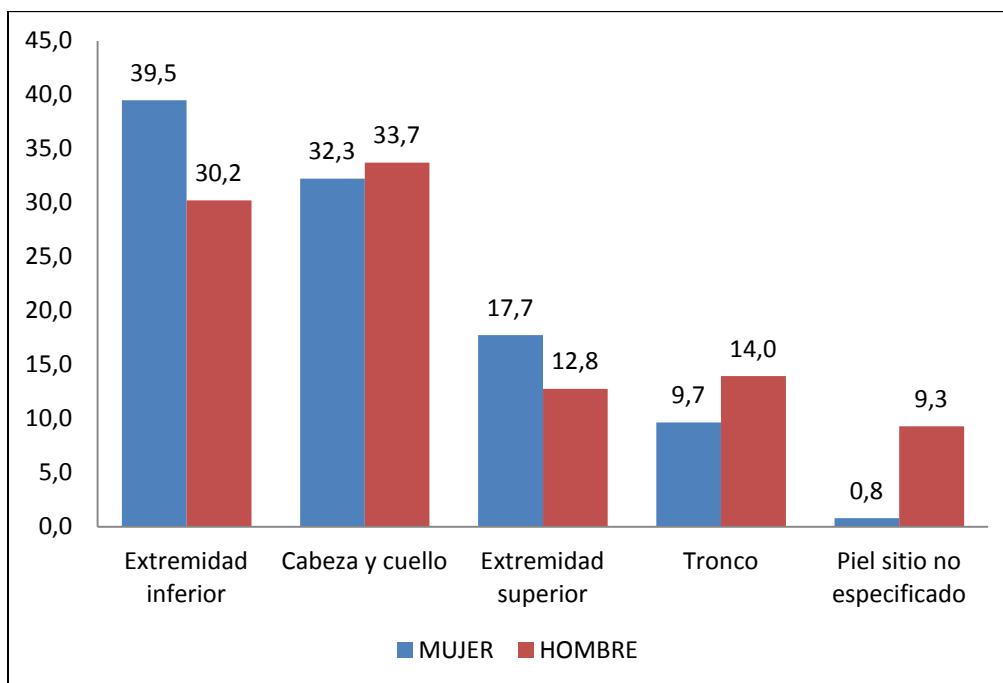
Después de las extremidades inferiores la segunda localización anatómica más frecuente fue la cabeza y el cuello con el 32,8% (n=69) de los cuales 30 eran in situ, seguido de las extremidades superiores con 15,7% (n=33), la mayoría de estos localizados en áreas diferentes a la palma o a la región subungueal (n=26). Hubo 5 casos de melanomas subungueales en miembro superior, 3 de ellos afectando el primer dedo. La cuarta localización de mayor frecuencia fue el tronco con el 11,4% (n=24) y por último no se conoció la localización anatómica en el 4,3% de casos. Ver tabla 2.

**Tabla 2. Descripción de la localización anatómica de los casos de melanoma cutáneo en AMB 2000-2009**

Variable	Mujeres n(%)	Hombres n(%)	Total n(%)
<b>Localización anatómica</b>			
Extremidad inferior (excepto pie)	17(13,7)	5(5,8)	22(10,5)
Planta	18(14,5)	11(12,8)	29(13,8)
Pie	10(8,1)	6(7,0)	16(7,6)
Subungueal	7(5,6)	6(7,0)	13(6,2)
Cabeza y cuello	40(32,3)	29(33,7)	69(32,9)
Extremidad superior (excepto mano)	17(13,7)	9(10,5)	26(12,4)
Palma	2(1,6)	0(0)	2(1,0)
Mano	0(0)	0(0)	0
Tronco	12(9,7)	12(14,0)	24(11,4)
Piel sitio no especificado	1(0,8)	8(9,3)	9 (4,3)

Se identificaron algunas diferencias en la localización anatómica según el sexo. En las mujeres la localización más frecuente fue en miembros inferiores con el 39,5%(n=49) seguida por la cabeza y el cuello con 32,3% (n=40) y en los hombres ocurrió a la inversa con el 33,7% (n=29) en cabeza y el cuello seguida por los miembros inferiores en el 30,2% (n=26). Ver Figura 2.

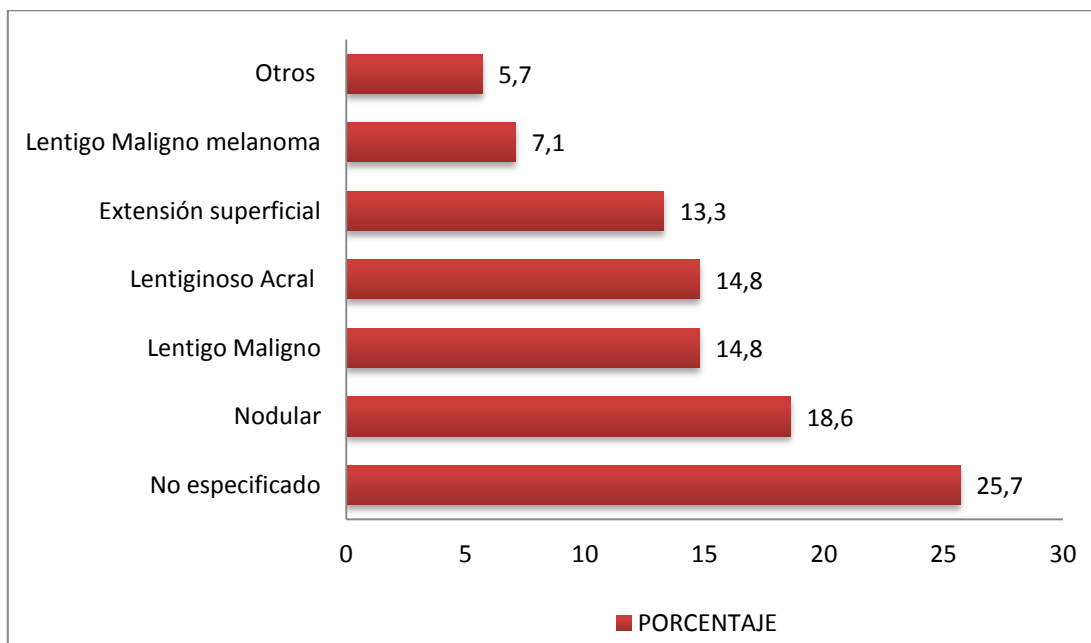
**Figura 2. Distribución (%) de 210 casos de melanoma cutáneo del RPC-AMB según localización y sexo**



En cuanto a los hallazgos histopatológicos, no se lograron obtener todos los informes de histopatología, la descripción que se hace en este estudio se basa en los informes de biopsias incisionales o excisionales y resecciones ampliadas, tomándose como dato de la variable el de mayor compromiso.

Según los datos obtenidos, el subtipo histológico fue reportado en el 74.2% (n=156) de los casos, siendo el melanoma nodular el más frecuente 18,5% (n=39), seguido por el lentigo maligno y melanoma lentiginoso acral con el mismo número de casos: 14,7% (n=31). El menos informado dentro de los subtipos clásicos fue el lentigo maligno melanoma con el 7,1% (n=15). Para otras variantes histológicas correspondió el 5,7% (n=12), entre ellas 4 melanomas amelanóticos. Ver figura 3.

**Figura 3. Histopatología (%) de melanoma cutáneo en AMB 2000-2009.**



De los 210 casos de melanoma cutáneo, hubo 51 casos in situ (24,3%), es decir un total de 159 casos de melanoma infiltrante (75,7%).

El espesor tumoral de Breslow no se obtuvo en el 42,9% de los casos por 2 razones; la no disposición del informe de patología para el análisis o el no reporte de esta característica en el informe de patología. En los hombres el espesor de Breslow >4mm se presentó en el 13,9%(n=12) vs 8,1%(n=7) para melanoma microinvasor </=1mm, mientras que en las mujeres el 10,5%(n=12) tenía Breslow >4mm y el 9,7%(n=13) </= 1mm.

En cuanto al nivel de invasión de Clark, hubo 47 casos (22,3%) en los que no se obtuvo el dato por las mismas razones descritas para el espesor de Breslow. El nivel de Clark más reportado fue el I (confinado a epidermis) con el 24,3%, seguido por el nivel IV (dermis reticular) con el 19%, el menos informado fue el nivel II (dermis papilar) con el 10% de casos.

La presencia de ulceración microscópica no se conoció en el 40,9% de casos. En las mujeres la presencia de ulceración fue positiva en el 16,9% mientras que en los hombres lo fue en el 20,9%.

Con respecto a la invasión linfovascular, fue positiva en el 3,3%, negativa en el 23,8% y desconocida en el 48,6%. Para la invasión perineural, no se obtuvo el dato en el 54,3%, mientras que fue reportada positiva en el 0,9% y negativa en el 20,5%. El infiltrado linfocítico estuvo presente en el 25,6% de los hombres y en el

19,3% de las mujeres, no se obtuvo el dato 51,9% de la cohorte. Finalmente en referencia a la microsatelitosis, no se conoció la información en el 47,1%, el mayor porcentaje fue negativa 26,2%. Ver tabla 3.

**Tabla 3. Descripción de las características histopatológicas de los casos de melanoma cutáneo en AMB 2000-2009**

<b>Variable</b>	<b>Mujeres n(%)</b>	<b>Hombres n(%)</b>	<b>Total N(%)</b>
<b>Subtipo Histológico</b>			
No especificado	28(22,6)	26(30,2)	54 (25,7)
Nodular	21(16,9)	18(20,9)	39 (18,6)
Lentigo Maligno	23(18,5)	8(9,3)	31 (14,8)
Lentiginoso Acral	19(15,3)	12(14,0)	31 (14,8)
Extensión superficial	15(12,1)	13(15,1)	28 (13,3)
Lentigo Maligno melanoma	10(8,1)	5(5,8)	15 (7,1)
Otros	8(6,5)	4(4,7)	12 (5,7)
<b>Espesor Tumoral de Breslow</b>			
In situ	34(27,4)	17(19,8)	51(24,3)
<= 1	13(10,5)	7(8,1)	20(9,5)
1,01-2,0	7(5,6)	8(9,3)	15(7,1)
2,01-4,0	5(4,0)	5(5,8)	10(4,8)
>4	12(9,7)	12(14,0)	24(11,4)
Sin dato	53(42,7)	37(43,0)	90(42,9)
<b>Nivel de Clark</b>			
I	34(27,4)	17(19,8)	51 (24,3)
II	11(8,9)	10(11,6)	21 (10,0)
III	15(12,1)	11(12,8)	26 (12,4)
IV	23(18,5)	17(19,8)	40 (19,0)
V	16(12,9)	9(10,5)	25 (11,9)
Sin dato	25(20,2)	22(25,6)	47 (22,4)
<b>Ulceración</b>			
NA (in situ)	34(27,4)	17(19,8)	51 (24,3)
Si	21(16,9)	18(20,9)	39(18,6)
No	22(17,7)	12(14,0)	34(16,2)
Sin dato	47(37,9)	39(45,3)	86(41,0)
<b>Invasión linfovascular</b>			
NA (in situ)	34(27,4)	17(19,8)	51 (24,3)
SI	5(4,0)	2(2,3)	7 (3,3)
No	29(23,4)	21(24,4)	50 (23,8)
Sin dato	56(45,2)	46(53,5)	102 (48,6)



**Tala 3. (continuación)**

<b>Variable</b>	<b>Mujeres n(%)</b>	<b>Hombres n(%)</b>	<b>Total N(%)</b>
<b>Invasión Perineural</b>			
NA (in situ)	34(27,4)	17(19,8)	51 (24,3)
Si	2(1,6)	0	2 (1,0)
No	25(20,2)	18(20,9)	43 (20,5)
Sin dato	63(50,8)	51(59,3)	114 (54,3)
<b>Infiltrado linfocítico</b>			
NA (in situ)	34(27,4)	17(19,8)	51 (24,3)
Si	24(19,4)	22(25,6)	46 (21,9)
No	2(1,6)	2(2,3)	4 (1,9)
Sin dato	64(51,6)	45(52,3)	109 (51,9)
<b>Microsatelitosis</b>			
NA (in situ)	34(27,4)	17(19,8)	51 (24,3)
Si	4(3,2)	1(1,2)	5 (2,4)
No	29(23,4)	26(30,2)	55 (26,2)
Sin dato	57(46,0)	42(48,8)	99 (47,1)

A continuación se presentan las tasas de incidencia crudas y estandarizadas por edad de melanoma cutáneo infiltrante (n=159) y se incluyen los casos de melanoma metastásico de primario desconocido (n=19) para hombres y mujeres durante el periodo de estudio, es decir, para este análisis no se incluyeron los melanomas cutáneos in situ (n=51). Ver tabla 4.

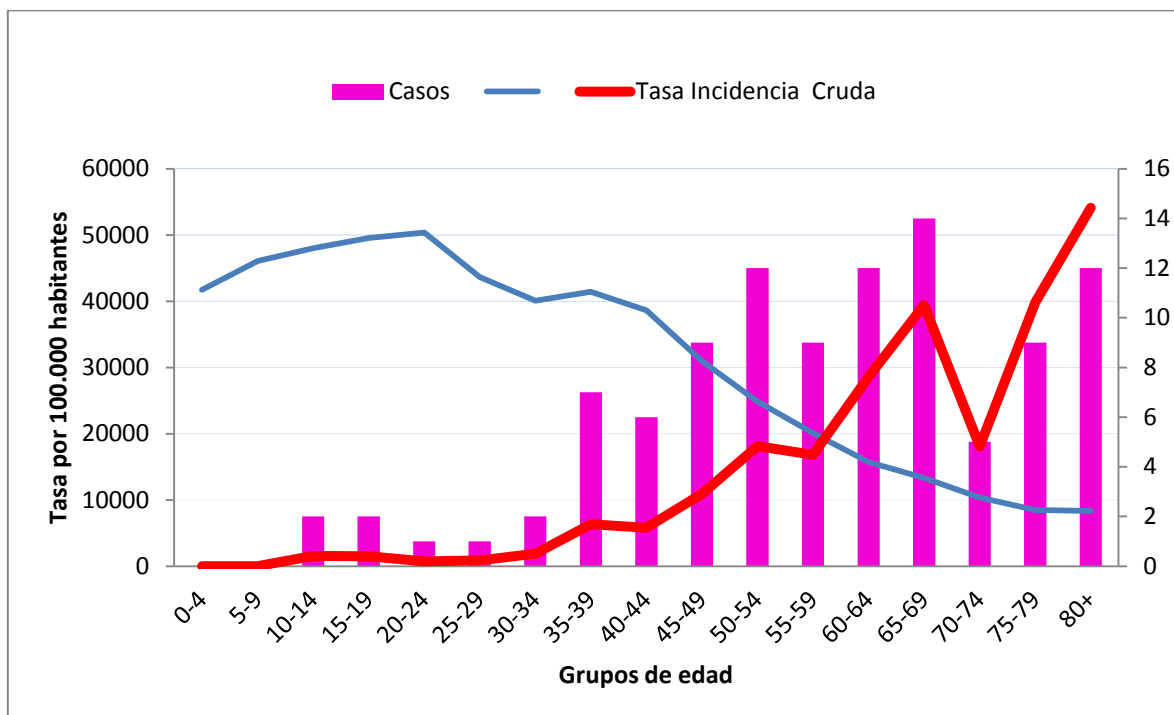
**Tabla 4. Número de casos, Tasa de incidencia cruda y ajustada por edad (Población mundial de Segi) por 100.000 personas-año. AMB, 2000-2009.**

Grupos de Edad	MUJERES			HOMBRES		
	n	TC	TEE	n	TC	TEE
0-4	0	0,00	0,00	1	0,23	0,03
5-9	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00
10-14	2	0,42	0,04	0	0,00	0,00
15-19	2	0,40	0,04	0	0,00	0,00
20-24	1	0,20	0,02	1	0,21	0,02
25-29	1	0,23	0,02	2	0,49	0,04
30-34	2	0,50	0,03	1	0,28	0,02
35-39	7	1,69	0,10	6	1,67	0,10
40-44	6	1,55	0,09	8	2,43	0,15
45-49	9	2,91	0,17	6	2,31	0,14
50-54	12	4,83	0,24	4	1,94	0,10
55-59	9	4,49	0,18	4	2,48	0,10
60-64	12	7,62	0,30	5	3,99	0,16
65-69	14	10,52	0,32	15	15,19	0,46
70-74	5	4,82	0,10	7	9,47	0,19
75-79	9	10,63	0,11	8	13,97	0,14
80+	12	14,43	0,14	6	11,89	0,12
?	0	--	--	1	--	--
<b>TOTAL</b>	<b>103</b>	<b>1,94</b>	<b>1,90</b>	<b>75</b>	<b>1,54</b>	<b>1,74</b>

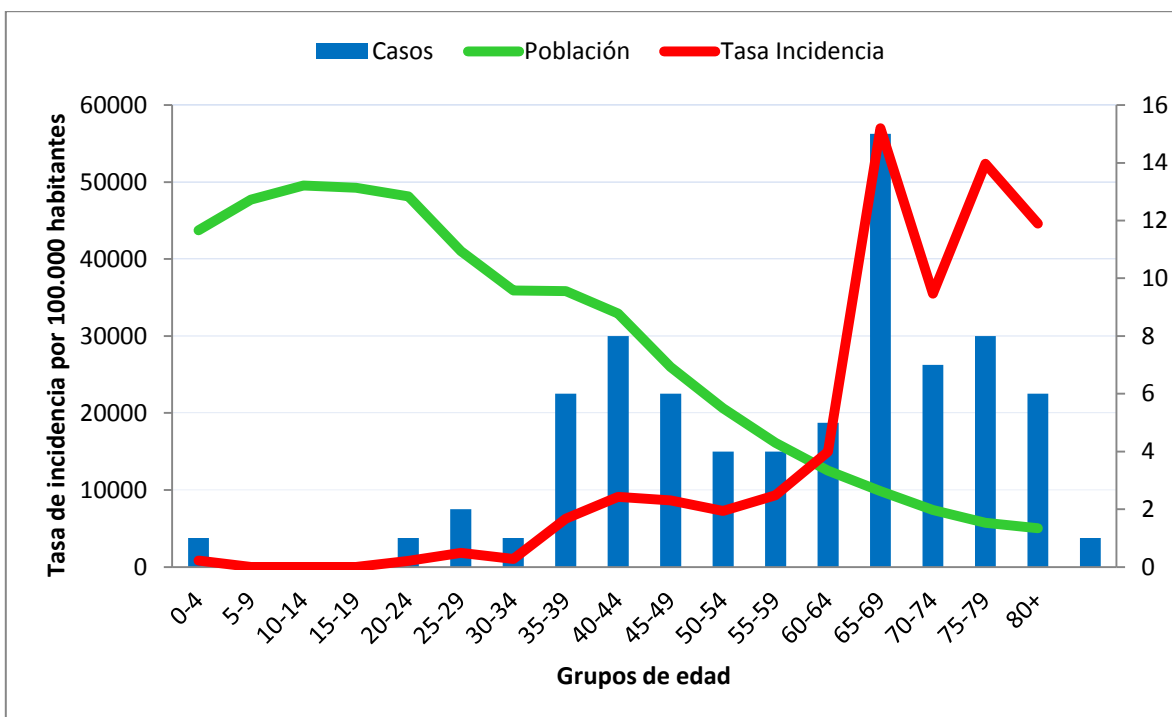
La tasa de incidencia cruda para mujeres fue de 1,94 frente a 1,54 casos por 100.000 habitantes para los hombres; mientras que la tasa de incidencia estandarizada por edad muestra que para las mujeres fue de 1,90 y en los hombres de 1,74 casos por 100.000 habitantes. Ver Figuras 4 y 5.

Como se observa en las figuras, tanto hombres como mujeres tuvieron un pico de incidencia en el rango de edad de 65-69 años y después de los 75 años un incremento de la tasa de incidencia en las mujeres.

**Figura 4. Tasa de incidencia (cruda) de melanoma maligno en mujeres residentes en el AMB, por grupos de edad, durante 2000-2009**

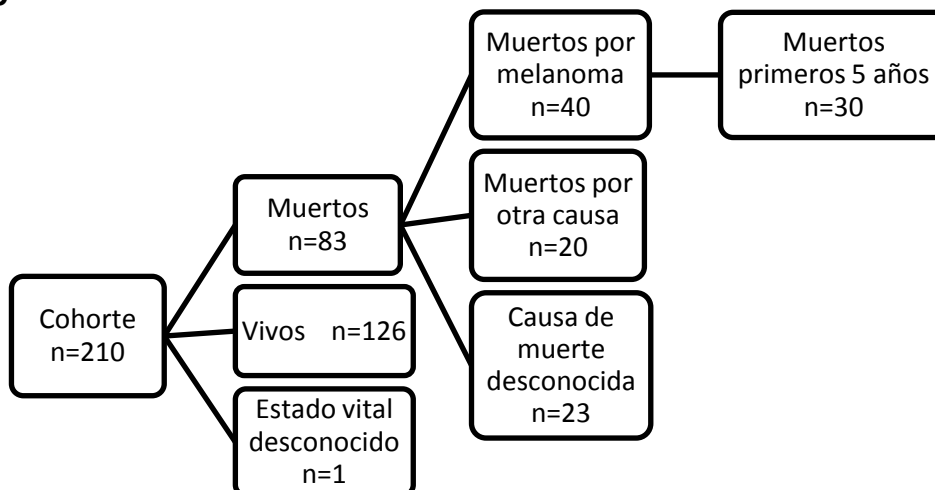


**Figura 5. Tasa de incidencia (cruda) de melanoma maligno en hombres residentes en el AMB, por grupos de edad, durante 2000-2009.**



## 5.2 DESENLACES

**Figura 6. Desenlaces de la toda la cohorte de melanoma cutáneo en AMB 2000-2009**



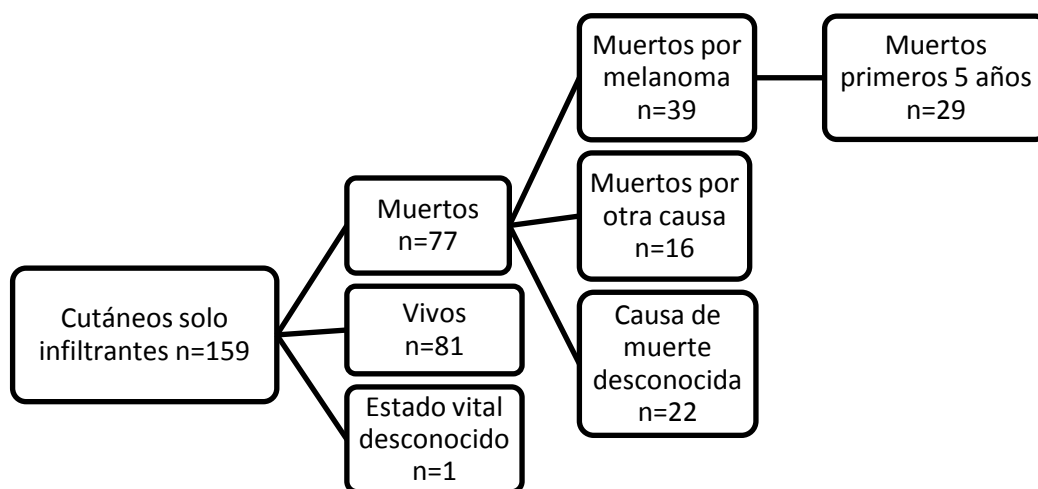
De los 210 casos de melanoma cutáneo registrados en el periodo de seguimiento, murieron 83 individuos (39,5%), de los cuales 40 (48,2%) se debieron al melanoma correspondiendo al 19,04% de toda la cohorte. Si se excluyeran los melanomas in situ (n=51) y se consideraran solo los casos de melanoma infiltrante el porcentaje de muertes por la enfermedad aumentaría a 24,5%.

En el 27,7% (n=23) no fue posible determinar la causa de muerte debido a la falta de información en las bases de datos del DANE, y de estos se identificaron 12 casos de los cuales tampoco fue posible establecer la fecha exacta de muerte pero sí el año en el cual ocurrió (resoluciones de la Registraduría Nacional del Estado Civil), por lo tanto se decidió establecer como fecha de fallecimiento el día 30 de junio del año de resolución.

### 5.3 ANALISIS DE SUPERVIVENCIA

Para el análisis de supervivencia se consideró no incluir los melanomas in situ (n=51), teniendo en cuenta que la sobrevivida en este grupo varía ampliamente con respecto a los melanomas de tipo infiltrante. En este sentido los desenlaces se presentaron así:

**Figura 7. Desenlaces de melanomas cutáneos infiltrantes en AMB 2000-2009**



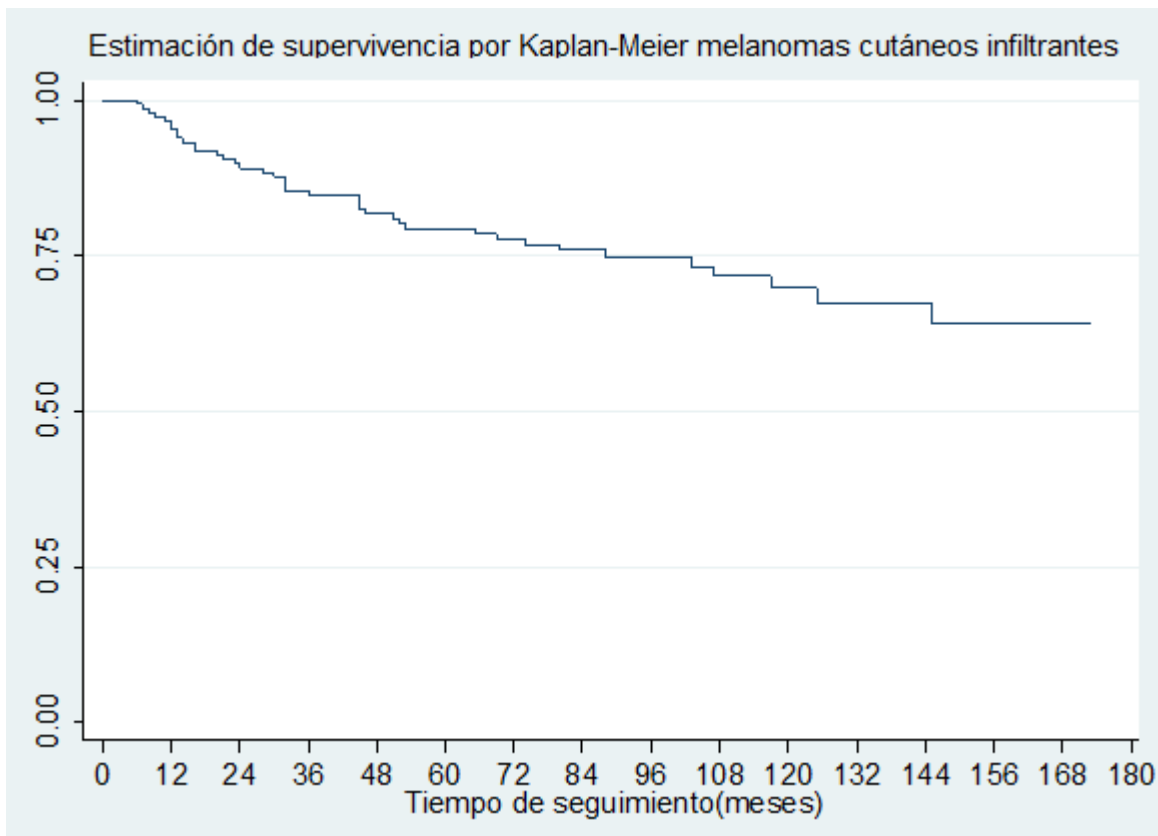
En la tabla 5 se presenta la supervivencia por tabla de vida en intervalos de 6 meses de los casos de melanoma cutáneo infiltrantes, encontrándose que a 5 años la supervivencia fue del 79,3% IC95% (71,6-85,2).

**Tabla 5. Estimación de la función de Supervivencia por tabla de vida a intervalos de 6 meses de los casos de melanoma cutáneo infiltrante.**

Intervalo	Inicio	Muertes	Función de Supervivencia	Error	IC 95%
1-6	156	0	1,000	--	--
7-12	151	2	0,986	0,009	(0.948-0.996)
13-18	139	7	0,939	0,019	(0.887-0,968)
19-24	134	3	0,919	0,022	(0.861-0.953)
25-30	127	4	0,891	0,025	(0.828-0.931)
31-36	122	2	0.876	0.027	(0.811-0.920)
37-42	114	4	0.847	0.030	(0.777-0.896)
43-48	112	0	0.747	0.030	(0.777-0.896)
49-54	107	4	0.816	0.032	(0.742-0.871)
55-60	104	3	<b>0.793</b>	0.034	(0.716-0.852)

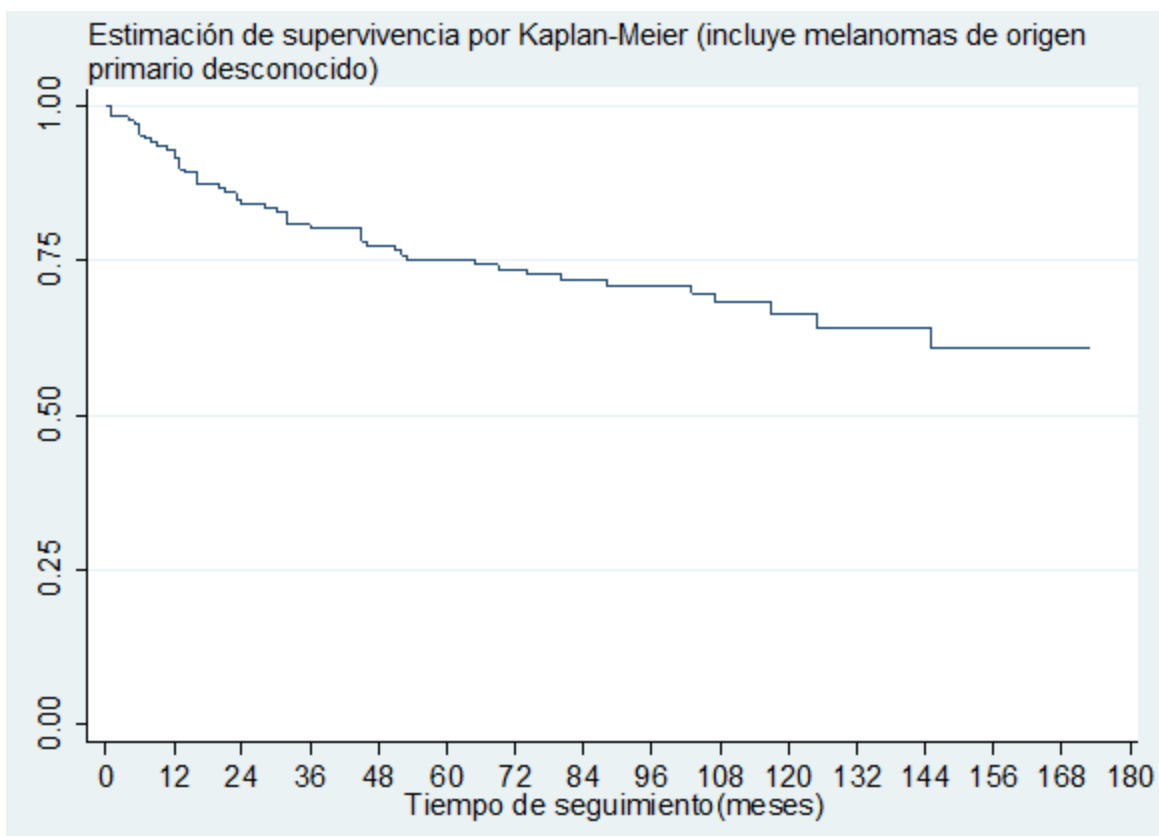
En la figura 8 se esquematiza por el método de Kaplan-Meier la supervivencia a 5 años de los casos de melanoma cutáneo infiltrantes. Puede apreciarse también la supervivencia a 10 años.

**Figura 8. Función de supervivencia de melanomas cutáneos infiltrantes**



Como dato adicional se quiso evaluar la supervivencia a 5 años de los melanomas cutáneos infiltrantes junto con los 19 casos de melanoma metastásico de origen primario desconocido registrados en el RPC-AMB durante el periodo de estudio. En la figura 9 se aprecia la función de supervivencia por método de Kaplan-Meier de esta cohorte, evidenciándose como era de esperar que la supervivencia a 5 y 10 años en este grupo fuera menor.

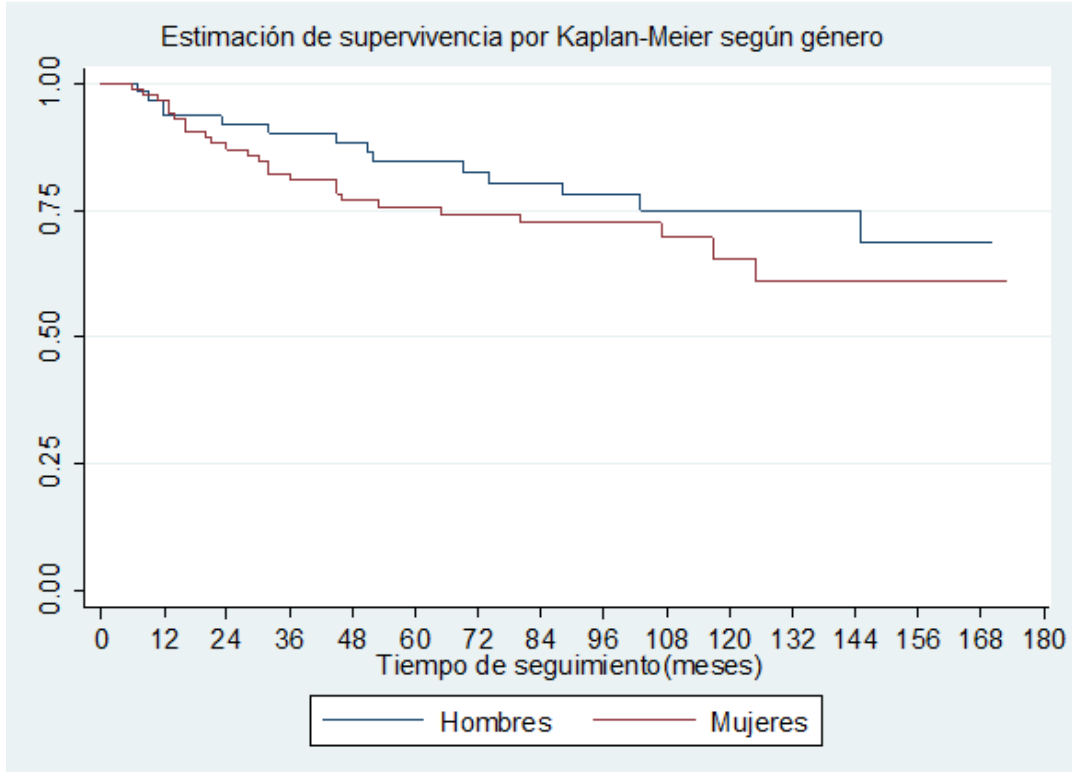
**Figura 9. Función de supervivencia de melanoma incluidos los de origen primario desconocido.**



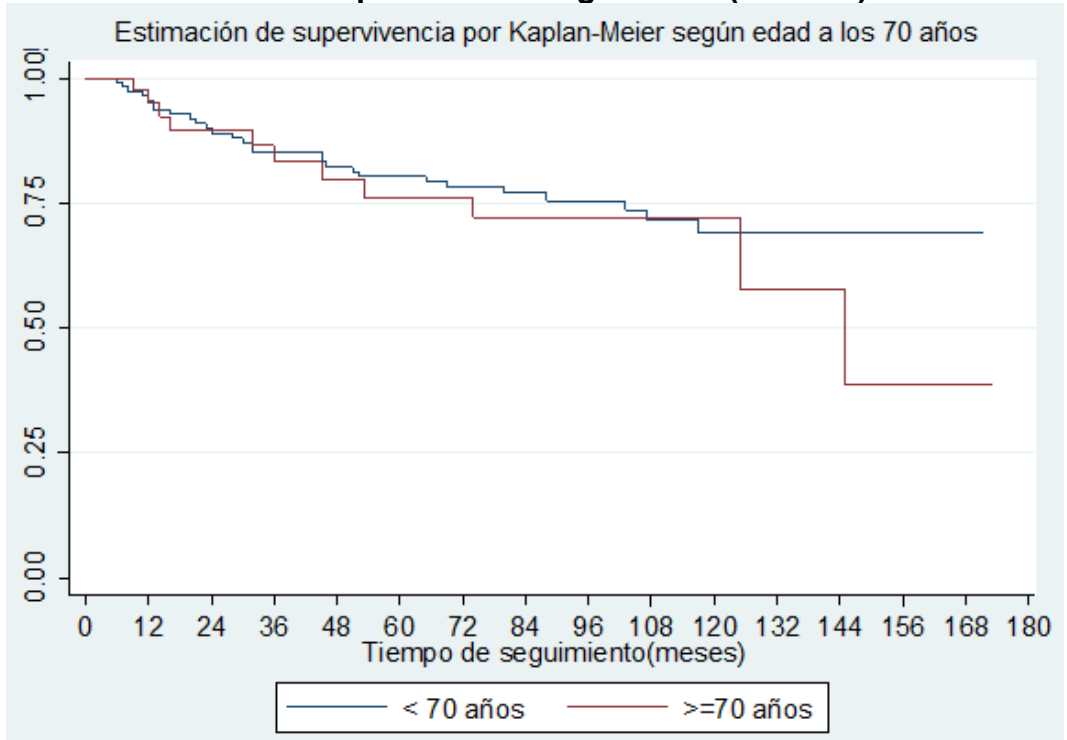
A continuación se presentan los hallazgos del análisis de supervivencia a 5 años de los melanomas cutáneos infiltrantes en relación a género, edad y localización anatómica. Figuras 10,11 y 12.



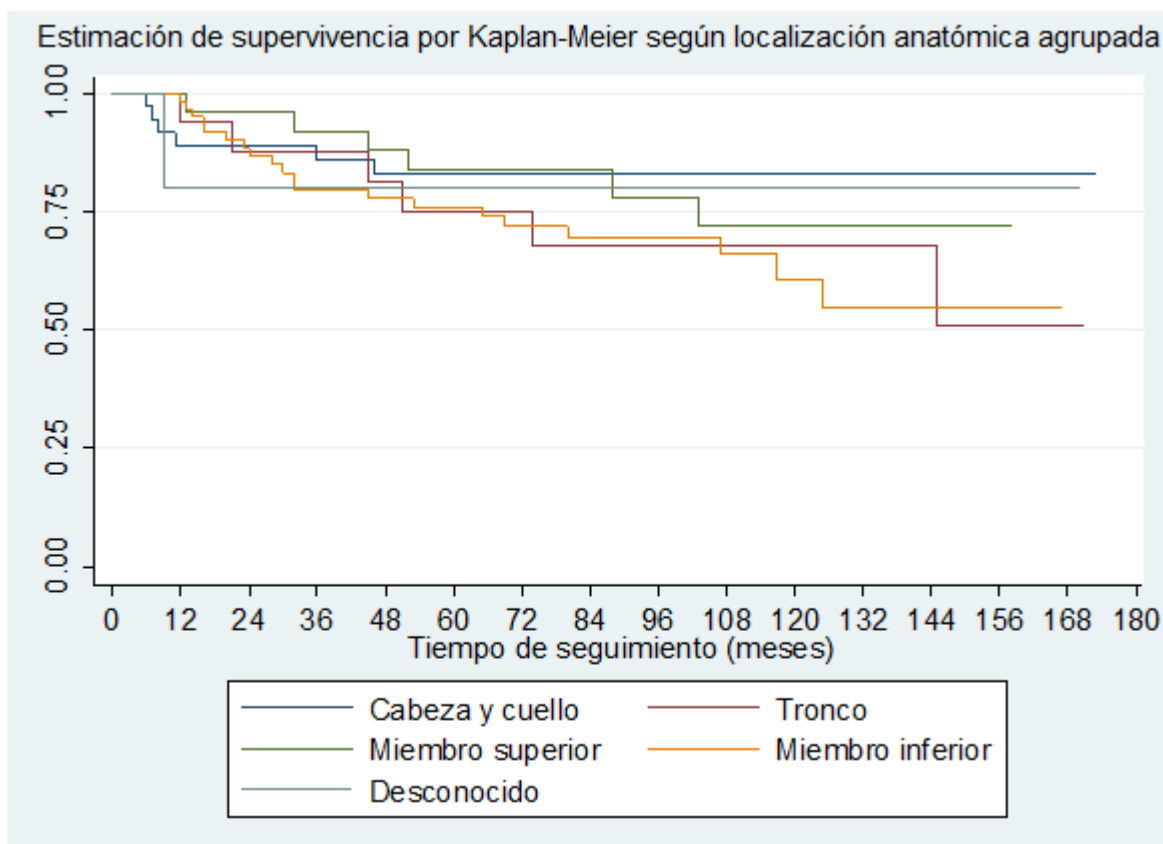
**Figura 10. Funciones de supervivencia según género**



**Figura 11. Funciones de supervivencia según edad (70 años)**



**Figura 12. Funciones de supervivencia según localización anatómica agrupada**



Al evaluar la tendencia en género, la supervivencia a 5 años para los hombres fue de 84,7% IC95% (72,6-91,7), mientras que para las mujeres fue de 75,6% IC95%(64,8-83,5). En el caso de la edad, se tomó como punto de corte 70 años teniendo en cuenta lo reportado en la literatura de menor supervivencia en mayores de 70 años, encontrándose que la supervivencia a 5 años en los de 70 o más fue de 76,2% IC95%(57,5-87,4), mientras que para los menores de 70 años fue de 80,3% IC95%(71,3-86,6), sin embargo a través de la prueba de log-rank se encontró que las diferencias no fueron significativas con una  $p > 0,05$

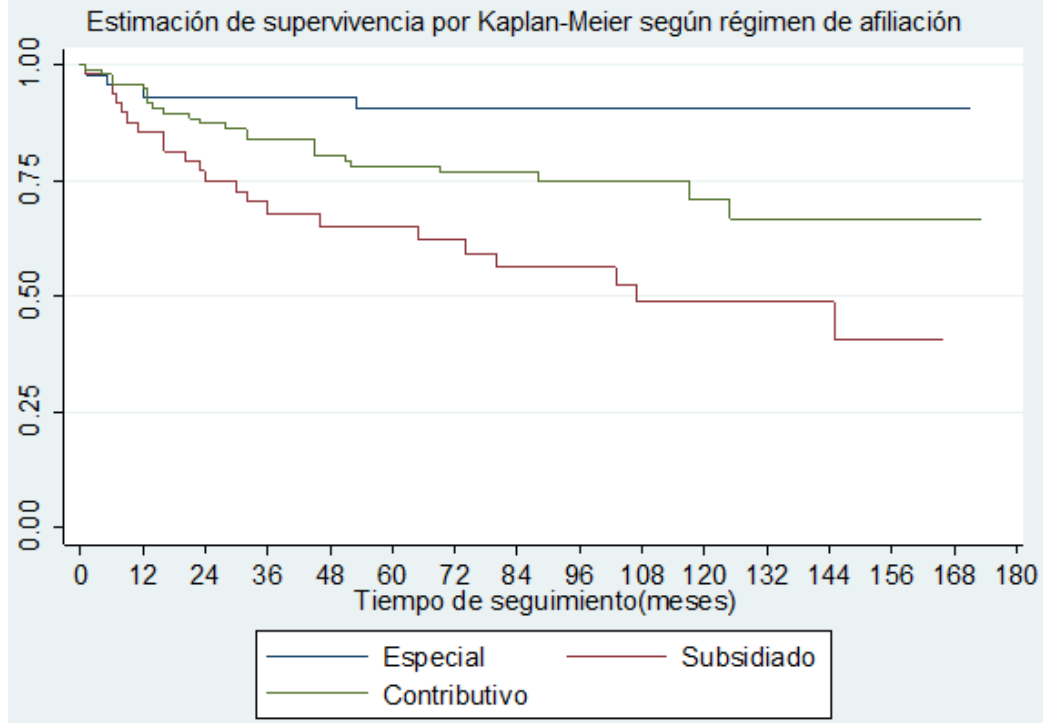
Con respecto a la localización anatómica agrupada, la supervivencia a 5 años fue superior para tumores de los miembros superiores con 84,1% IC95%(63,0-93,7) y menor para los tumores localizados en tronco 75,2% IC95%(46,7-89,9). Al igual que el análisis log-rank para género y edad, no se encontraron diferencias significativas con  $p = 0,50$ . Para la localización anatómica no agrupada tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Ver tabla 6

**Tabla 6. Función de supervivencia a 5 años de melanoma cutáneo infiltrante según edad, género y localización anatómica.**

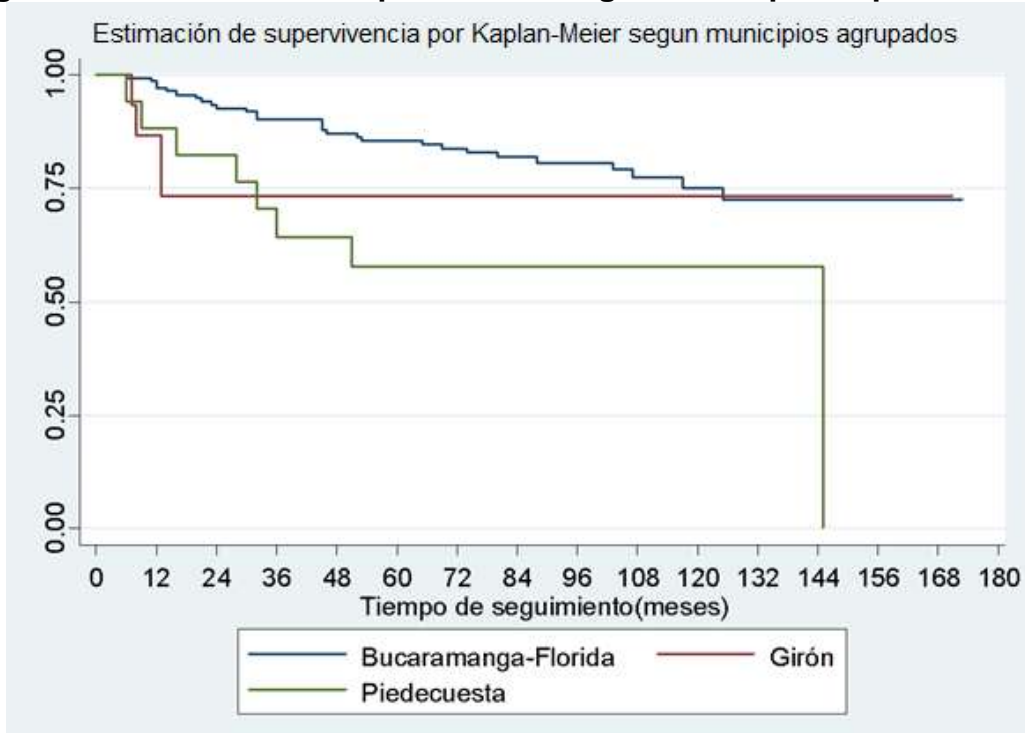
<b>Variable</b>	<b>Función de supervivencia</b>	<b>IC</b>	<b>P</b>
<b>GENERO</b>			
Masculino	0,847	0,72-0,91	0,28
Femenino	0,756	0,64-0,83	
<b>EDAD</b>			
<70 años	0,803	0,71-0,86	0,46
>= 70 años	0,762	0,57-0,87	
<b>LOCALIZACION ANATOMICA AGRUPADA</b>			
Cabeza y cuello	0,831	0,66-0,92	0,50
Tronco	0,752	0,46-0,89	
Miembros superiores	0,841	0,63-0,93	
Miembros inferiores	0,760	0,62-0,85	
Sitio no especificado	0,800	0,20-0,96	
<b>LOCALIZACION ANATOMICA NO AGRUPADA</b>			
Cabeza y cuello	0,831	0,66-0,92	0,06
Tronco	0,752	0,46-0,89	
Extremidad superior (excepto palma)	0,952	0,70-0,99	
Extremidad inferior (excepto planta o pie)	0,842	0,58-0,94	
Palma	0,500	0,06-0,09	
Planta	0,662	0,41-0,82	
Subungueal	0,555	0,20-0,80	
Pie	0,851	0,52-0,96	
Sitio no especificado	0,800	0,20-0,96	

Adicional al análisis de supervivencia con las variables de edad, género y localización anatómica se consideraron otras como la afiliación al sistema de salud y municipio de procedencia, en las que sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas:

**Figura 13. Funciones de supervivencia según régimen de afiliación**



**Figura 14. Funciones de supervivencia según municipio de procedencia**



Como se aprecia en las figuras 13 y 14, la tendencia en supervivencia para los casos con régimen de afiliación especial (incluye además de los casos del régimen de salud especial de nuestro sistema de salud, los casos atendidos por prepagada y particulares) es mejor comparada con el régimen contributivo y subsidiado. La estimación de la supervivencia por tabla de vida para esta variable en intervalos de 12 meses mostró que para el régimen especial la supervivencia a 5 años fue de 93,7% (IC95%: 77,1-98,4), el contributivo 78,1% (IC95%:66,3-86,2) y el subsidiado de 69,9% (IC95%: 53,0-81,8) con significancia estadística ( $p=0,0013$ ),

Un comportamiento similar se observa en la tendencia en relación con el lugar de procedencia, encontrándose que los residentes en Bucaramanga y Floridablanca agrupados, tienen mejores tasas de supervivencia comparado con Girón y Piedecuesta, con significancia estadística ( $p=0,036$ ).

## DISCUSION

Los estudios poblacionales en Latinoamérica sobre supervivencia en melanoma son muy escasos, la mayoría se han realizado en países como USA, Australia y en Europa, donde predomina la población caucásica. Hasta donde se tiene conocimiento en nuestro medio se han publicado datos sobre tasas de incidencia y mortalidad; pero no hay informes relacionados con supervivencia.

La información obtenida de este estudio muestra que la supervivencia a 5 años específica por melanoma en el AMB es del 79,3% la cual difiere con diferentes series. En Brasil según lo reportado recientemente por Vasquez y col. en base a una cohorte retrospectiva de 15 años con 915 casos, la supervivencia a 5 años por melanoma fue del 67.7%(18) la cual está por debajo del promedio mundial. En USA para el periodo 2005-2011 la supervivencia relativa a 5 años fue del 91, 5% y en Australia la supervivencia relativa a 5 años pasó del 85% en el periodo 1982-1986 al 90% en el periodo 2007-2011(37)

Múltiples estudios han investigado las características de los pacientes con melanoma. Estos estudios como ya se ha anotado, han sido desarrollados en población diferente a la latinoamericana, de ahí que se hayan encontrado en los resultados de este estudio diferencias en la distribución demográfica y clínica.

En este estudio fue más frecuente el melanoma en las mujeres, esto es similar a lo encontrado en el Instituto Nacional de Cancerología, en otras series de América Latina(15)(37)(38) y Europa, pero contrasta con los reportes de países como Australia y USA.

La edad media de diagnóstico obtenida en esta cohorte fue similar a la informada en otras series

La localización anatómica en esta cohorte, en la cual la cabeza y el cuello fue la ubicación más frecuente de melanoma en los hombres y la segunda en las mujeres, tuvo una distribución que difiere de lo informado por otras regiones de Latinoamérica. En Argentina por ejemplo, según datos del Registro Argentino de Melanoma cutáneo, la localización anatómica sigue el mismo patrón reportado en población caucásica con afectación principal de los miembros inferiores en mujeres y del tronco en los hombres, lo cual se atribuye al tipo de descendencia de la población argentina (europeos y amerindios), este mismo hallazgo se presentó en la cohorte de Vasquez y col. en Brasil(18). En Perú, se ha informado mayor afectación de miembros inferiores tanto en hombres como en mujeres y un segundo lugar para el tronco en hombres y los miembros superiores en las mujeres(38). Los resultados de este estudio concuerdan con la serie de 599 casos del Instituto Nacional de Cancerología en el periodo 2006-2010(15).

Durante el estudio se presentaron dificultades en la consecución de datos principalmente histopatológicos. Con la información obtenida del tipo histológico de melanoma cutáneo, un porcentaje importante de casos fue informado como no especificado probablemente en relación a la falta de información clínica disponible para el patólogo.

Dentro de los casos en los cuales se definió el tipo histológico, el melanoma nodular fue el más frecuentemente informado, esto contrasta con la mayor frecuencia del subtipo de extensión superficial en la población caucásica y lo encontrado en países como Argentina y Brasil. En la serie del Instituto Nacional de Cancerología de nuestro país, referida previamente, el subtipo histológico mas reportado fue el lentiginoso acral (43,7%), mientras que el nodular solo se presentó en el 3,6%(15). Las diferencias encontradas incluso con población nuestra podrían ser explicadas por la diversidad étnica de Colombia y probablemente porque el Instituto Nacional de Cancerología es un centro de referencia que maneja casos de mayor complejidad.

De los demás datos histopatológicos, el que se pudo obtener en mayor porcentaje fue el nivel de invasión de Clark, siendo el nivel IV (dermis reticular) el más frecuente después del nivel I (in situ), esto probablemente se correlacione con el hallazgo frecuente de la variante histológica nodular que característicamente carece de crecimiento horizontal. Los datos referentes a espesor de Breslow, ulceración, invasión linfovascular, invasión perineural, infiltrado linfocítico y microsateletosis no se obtuvieron en un porcentaje considerable lo cual dificultó hacer análisis multivariado con estas características.

Por otro lado, según datos de la literatura, la edad mayor a 70 años, la localización anatómica en cabeza –cuello y tronco y el ser hombre se han descrito como factores de mal pronóstico en melanoma, de ahí que en este estudio se evaluaron estas características en relación con la supervivencia, encontrándose que las mujeres tuvieron un porcentaje de supervivencia a 5 años inferior con respecto a los hombres y la localización palmar, plantar y subungueal se relacionaron con supervivencias inferiores a otras localizaciones, aunque, estas diferencias no mostraron significancia estadística, debe tenerse presente que tratándose de un estudio poblacional deben considerarse relevantes.

En el estudio de supervivencia publicado por Vasquez y col. realizado en población de Brasil, las mujeres se presentaron en estadíos clínicos tempranos y por tanto la supervivencia fue mejor comparado con los hombres(18). De la misma manera la mayoría de datos de otras series en países desarrollados muestran peores tasas de supervivencia para el género masculino, incluso estas diferencias se mantienen en todos los estadíos clínicos de la enfermedad(21)(39)

A diferencia de lo encontrado en este estudio, en Brasil, la localización anatómica en cabeza y cuello se correlacionó con menores tasas de supervivencia comparado con tronco y extremidades superiores(18).

Con respecto a otras variables que pudieran estar relacionadas con pronóstico, se pudo observar que el tipo de afiliación al sistema de salud y el lugar de procedencia sí impactan significativamente en la supervivencia a 5 años y plantea la necesidad de evaluar los factores que determinan estas diferencias.

Dentro de las fortalezas de este estudio están: que se trata del primer estudio poblacional de supervivencia por melanoma en nuestro medio y de los pocos realizados en Latinoamérica hasta donde se tiene conocimiento; el significativo tamaño de la muestra con un tiempo de seguimiento prolongado, y el análisis descriptivo son otras fortalezas que aportan al mejor conocimiento del melanoma en nuestra población la cual difiere ampliamente de la caucásica en la que se han hecho la mayoría de investigaciones.

Dentro de las limitaciones están que se trata de un estudio retrospectivo con sesgos de información principalmente en lo referente a la falta de datos de tipo histopatológico que son de gran importancia clasificatoria y pronóstica en melanoma. Adicionalmente en este estudio no se exploraron el estadio clínico ni el tratamiento.



## CONCLUSIONES

- De los resultados de este estudio se concluye que la supervivencia a 5 años por melanoma cutáneo en el AMB es inferior, a la informada en población caucásica y superior a la de países como Brasil.
- La supervivencia no se vio impactada por la edad, el género ni la localización anatómica, a diferencia de lo reportado en la literatura, sin embargo sí se encontraron diferencias que deben considerarse importantes teniendo en cuenta que este es un estudio de base poblacional.
- El pertenecer al régimen de salud subsidiado impacta negativamente la supervivencia, hallazgo previamente documentado en un estudio de supervivencia en cáncer de mama en el AMB.
- Se requiere de la estandarización de registro de datos a la hora de informar la histopatología para evitar el no reporte de información tan importante como el espesor tumoral de Breslow, presencia de ulceración y actualmente la tasa mitótica.
- Es necesaria una mayor comunicación Dermatólogo-Patólogo que facilite la clasificación adecuada de los subtipos de melanoma con el fin de caracterizar mejor la enfermedad.
- Finalmente se propone un acuerdo interdisciplinario que permita estandarizar registros, buscando tener información precisa y homogénea de las características demográficas, histológicas y clínicas de los pacientes con melanoma, para posteriores estudios en pro de mejores resultados para los pacientes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Brady MS, Kaushal A, Ko C FK. Melanoma and other skin cancers. In: Pazdur R, Wagman LD CK, Hoskins WJ E, editors. Cancer management: a multidisciplinary approach: medical, surgical & radiation oncology. 12th ed. Norwalk; 2009. p. 1–24.
2. Miller AJ, Mihm MC. Melanoma. N Engl J Med. 2006;355:51–65.
3. Donatus U. Ekwueme, Gery P. Guy, Chunyu Li, Sun Hee Rim, Pratibha Parelkar SCC. The health burden and economic costs of cutaneous melanoma mortality by race/ethnicity United States, 2000 to 2006. J Am Acad Dermatol. 2011;65(1).
4. Boyle P, Levin B. World Cancer Report 2008. Boyle P, Levin B, editors. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008. 404-10 p.
5. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol [Internet]. 2009 Dec 20 [cited 2014 May 25];27(36):6199–206. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2793035&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Schmerling R a, Loria D, Cinat G, Ramos WE, Cardona AF, Sánchez JL, et al. Cutaneous melanoma in Latin America: the need for more data. [Internet]. 2011 Nov p. 431–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22262269>
7. Uribe C, Osma S H V. Incidencia y mortalidad por cáncer en el Área Metropolitana de Bucaramanga 2003-2007. Colomb Med. 2012;43:290–7.
8. Oliveros C, Bravo J, Zambrano A, Cepeda M RA. Tendencia de la incidencia y la mortalidad en melanoma maligno en los últimos 60 años y análisis de los datos del Registro Poblacional ( sic .) de Cáncer de Cali Resumen Materiales y métodos Revisión sistemática. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2012;3:255–64.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ® ) [Internet]. National Comprehensive Cancer Network. 2014 [cited 2014 Jul 30]. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site)

10. Leiter U GC. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol.* 2008;624:89–103.
11. Garbe C BJ. Melanoma. *DERMATOLOGY* (Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Eds). 3rd ed. 2008. p. 1885.
12. Organization 3.World Health. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. IARC. 2014. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
13. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [Internet]. National Cancer Institute. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>
14. MacKie RM, Hauschild a, Eggermont a MM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol* [Internet]. 2009 Aug [cited 2014 May 26];20 Suppl 6(Supplement 6):vi1–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2712590&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Carolina F, Torres P. Epidemiología del Melanoma en el Instituto Nacional de Cancerología, 2006-2010. Bogotá, Colombia. 2012.
16. UK Cancer Research. Skin cancer mortality statistics. Cancer Research UK. 2013.
17. Medicine UCSG at the LS of H and T. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/survival#heading-One>. Cancer Research uk. 2010.
18. Vazquez V, Silva T, Vieira M, de Oliveira A, Lisboa M, de Andrade D, et al. Melanoma characteristics in Brazil: demographics, treatment, and survival analysis. *BMC Res Notes* [Internet]. 2015;8(1):4. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/8/4>
19. Tryggvad L, Gislum M, Hakulinen T, Klint A, Engholm G, Storm H BF. Trends in the survival of patients diagnosed with malignant melanoma of the skin in the Nordic countries 1964-2003 followed up to the end of 2006. *Acta Oncol.* 2010 Jun;49(5):665–72.
20. Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Goydos JS, Beitsch PD, et al. Gender-related differences in outcome for melanoma patients. *Ann Surg* [Internet]. 2006 May [cited 2014 Jun 30];243(5):693–8; discussion 698–700. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1570554&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

21. De Vries E, Nijsten TEC, Visser O, Bastiaannet E, van Hattem S, Janssen-Heijnen ML, et al. Superior survival of females among 10,538 Dutch melanoma patients is independent of Breslow thickness, histologic type and tumor site. *Ann Oncol* [Internet]. 2008 Mar [cited 2014 Jun 30];19(3):583–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17974555>
22. Sosman J a, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Feb 23;366(8):707–14. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3724515&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
23. Gonzalez V. Melanoma predisposition genes. Familial melanoma. *Dermatol Argent*. 2010;16(5):327–36.
24. Soehnge H, Ouhtit AI, Ananthaswamy HN. Mechanisms of Induction of Skin Cancer by UV Radiation. *Front Biosci*. 1997;2(1):538–51.
25. Whiteman D, A. G. Epidemiology of Malignant Melanoma. 2011. p. 13–27.
26. Setlow RB, Grist E, Thompson K, Woodhead AD. Wavelengths effective in induction of malignant melanoma. *Proc Natl Acad Sci*. 1993;90(July):6666–70.
27. Gallagher RP, Spinelli JJ, Lee TK. Tanning Beds , Sunlamps , and Risk of Cutaneous Malignant Melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;562–6.
28. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* [Internet]. 2005 Jan [cited 2014 May 27];41(1):45–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15617990>
29. Bataille V, Bishop J a, Sasiene P, Swerdlow a J, Pinney E, Griffiths K, et al. Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: a case-control study. *Br J Cancer*. 1996;73(12):1605–11.
30. Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, Foote Hood A, Grichnik JM, Swetter SM, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. Elsevier Inc;

2011;65(5):1032–47. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2011.04.031>

31. Acosta A, Fierro E. Melanoma: patogénesis, clínica e histopatología. *Rev Asoc Col ...* [Internet]. 2009 [cited 2014 Jun 18];87–108. Available from: [http://revistasocolderma.org/files/Articulo de revision - melanoma.pdf](http://revistasocolderma.org/files/Articulo%20de%20revisi%20n%20-%20melanoma.pdf)
32. C. K, D D. Prognostic parameters in localised melanoma: Gender versus anatomical location. *Eur J Cancer*. 1995;31(3):320–4.
33. Austin PF, Cruse CW, Lyman G, Schroer K, Glass F RD. Age as a prognostic factor in the malignant melanoma population. *Ann Surg Oncol* 1. 1994;1(6):487–94.
34. Weedon D. *Skin Pathology*. 3rd ed. 2010. 737-746 p.
35. Durbec F, Martin L, Derancourt C, Grange F. Melanoma of the hand and foot: epidemiological, prognostic and genetic features. A systematic review. *Br J Dermatol* [Internet]. 2012 Apr [cited 2014 Jul 23];166(4):727–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22175696>
36. Clinical N, Guidelines P, Guidelines N. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*. 2015;
37. AIHW analysis of the Australian Cancer Database. Survival from melanoma skin cancer [Internet]. Available from: <http://canceraustralia.gov.au/affected-cancer/cancer-types/melanoma-skin/melanoma-skin-statistics>
38. Gutierrez C, Alarcón E, Valle R, Calderón G. Epidemiología del melanoma maligno en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas , Perú , 2000-2004. *Folia dermatol Perú*. 2007;18(1):23–7.
39. Joesse A, Collette S, Suciú S, Nijsten T, Lejeune F, Kleeberg UR, et al. Superior outcome of women with stage I/II cutaneous melanoma: Pooled analysis of four European organisation for research and treatment of cancer phase III trials. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2240–7.



## ANEXO B. Variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION	VALORES
<b>VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS</b>			
Edad al momento del diagnóstico(años)	Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento en que se diagnostica el melanoma	Años cumplidos calculados a partir de la fecha de nacimiento
Sexo	Cualitativa nominal	Sexo del caso (Dato: RPC-AMB)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Femenino</li> <li>• Masculino</li> </ul>
Municipio de Residencia	Cualitativa nominal	Municipio de residencia habitual en los últimos 6 meses antes del diagnóstico (Dato: RPC-AMB)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bucaramanga</li> <li>• Floridablanca</li> <li>• Piedecuesta</li> <li>• Girón</li> </ul>
Estrato Socioeconómico	Cualitativa nominal	Estrato socioeconómico en el que reside el paciente	1, 2, 3, 4, 5 o 6
Seguridad Social	Cualitativa nominal	Tipo de vinculación al SGSSS al momento del diagnóstico. (Dato: RPC-AMB)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contributivo</li> <li>• Subsidiado</li> <li>• Prepagada</li> <li>• Especial</li> <li>• Vinculado</li> <li>• Sin dato</li> </ul>
<b>VARIABLES CLINICAS DEL TUMOR</b>			
Fecha de Dx	Cualitativa ordinal	Fecha obtenida del reporte histopatológico de la biopsia (Dato: RPC-AMB)	DD/MM/AA
Localización anatómica ANEXO B. (continuación)	Cualitativa nominal	Lugar corporal donde se localiza el tumor  (Dato: Historia clínica)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabeza y cuello</li> <li>• Tronco</li>   <li>• Miembro superior</li> </ul>

			(excepto mano) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miembro inferior (excepto pie)</li> <li>• Palmas</li> <li>• Plantas</li> <li>• Subungueal</li> <li>• Mano</li> <li>• Pie</li> <li>• Piel sitio no especificado</li> </ul>
VARIABLES HISTOPATOLOGICAS			
Subtipo histológico	Cualitativa nominal	Presentación según las características histológicas  (Dato: reporte de estudio histopatológico)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lentigo Maligno</li> <li>• Lentigo Maligno Melanoma</li> <li>• Melanoma de Extensión superficial</li> <li>• Melanoma nodular</li> <li>• Melanoma lentiginoso acral</li> <li>• Melanoma no especificado</li> <li>• Otros</li> </ul>
Clark  ANEXO B (Continuación)	Cualitativa nominal	Nivel de invasión en profundidad de las células malignas a las diferentes capas de la piel  (Dato: reporte de estudio histopatológico)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I: confinado a la epidermis</li> <li>• II: invasión a la dermis papilar</li> <li>• III: invasión de la unión dermis papilar y reticular</li> <li>• IV: invasión de la dermis reticular</li> <li>• V: Invasión de la grasa sc</li> <li>• Sin dato</li> </ul>
Breslow	Cuantitativa nominal	Grosor del tumor medido en mm desde la parte superior de la capa granular hasta el	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In situ</li> <li>• &lt;= 1mm</li> <li>• 1,01-2mm</li> <li>• 2,01-4mm</li> </ul>



		punto más profundo del tumor.  (Dato: reporte de estudio histopatológico)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;4mm</li> <li>• Sin dato</li> </ul>
Ulceración	Cualitativa nominal	Ausencia de epidermis intacta que cubre la mayor parte del tumor  (Dato: reporte de estudio histopatológico)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> <li>• Sin dato</li> </ul>
VARIABLES RELACIONADAS CON ESTADO VITAL Y CAUSA DE MUERTE			
Fecha de muerte	Cualitativa ordinal	Fecha obtenida del certificado de defunción	DD/MM/AA
Causa de muerte	Cualitativa ordinal	Dato obtenido del certificado de defunción o entrevista	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melanoma</li> <li>• Otra causa</li> <li>• Desconocido</li> </ul>

## ANEXO C. Consentimiento informado para pacientes y familiares

Apreciada señor (a)

Reciba Usted un cordial saludo, de los investigadores del proyecto “**Análisis de Sobrevida a 5 años de los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo en Bucaramanga y su área metropolitana entre los años 2000-2009: estudio poblacional**”. Este es un proyecto de investigación que pertenece al Centro de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Autónoma de Bucaramanga y ha sido avalado por el Comité Institucional de Ética para la Investigación, CIEI-UNAB

### Investigadores Responsables

*Dra. Claudia Janeth Uribe. Médica Patóloga, Dermatopatóloga, profesora universitaria y Directora del Registro Poblacional de Cáncer del Área Metropolitana de Bucaramanga. [curibep@unab.edu.co](mailto:curibep@unab.edu.co). Teléfono de contacto 6436111 ext 515.*

*Dr. Ricardo Flaminio Rojas. Médico Dermatólogo, docente universitario UNAB- FOSCAL. [rfrojasdermatologo@gmail.com](mailto:rfrojasdermatologo@gmail.com)*

*Dra. Esther de Vries. Doctora en Salud Pública y Epidemiología, profesional del grupo de Vigilancia epidemiológica de Cáncer del Instituto Nacional de Cancerología, Colombia. [estherdevries77@gmail.com](mailto:estherdevries77@gmail.com)*

*Dra. Evy Reyes Rivero. Médica Residente de Dermatología. FOSCAL-UNAB. [ereyes743@unab.edu.co](mailto:ereyes743@unab.edu.co). Teléfono de contacto 3112336585*

A su disposición están los correos electrónicos y teléfonos de los investigadores para que ante alguna inquietud sobre su participación en este proyecto, usted los pueda contactar.

### ¿Qué deseamos hacer?

Este es un proyecto de investigación que surge de la necesidad de analizar y conocer aspectos relacionados con el melanoma cutáneo y la sobrevida a 5 años de los pacientes con este diagnóstico. Por lo tanto para su desarrollo se ha planteado los siguientes objetivos:

Objetivo general:

Determinar la tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo primario entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2009 en Bucaramanga y su área Metropolitana.

Objetivos específicos:

1. Describir las características demográficas de los casos de melanoma cutáneo del área metropolitana de Bucaramanga
2. Describir las características histopatológicas de los casos de melanoma cutáneo del área metropolitana de Bucaramanga
3. Establecer la asociación entre la edad de los pacientes al momento del diagnóstico y la supervivencia a 5 años.
4. Establecer la asociación entre el género de los pacientes y la supervivencia a 5 años.
5. Establecer la asociación entre la localización anatómica del melanoma y la supervivencia a 5 años

A través del estudio se busca aportar información sobre el comportamiento de este cáncer de piel en nuestro medio.

Para lograr los objetivos y obtener la información requerida, se accederá inicialmente a las historias clínicas archivadas en las Instituciones prestadoras de servicios de salud o de los médicos tratantes, sin embargo en los casos en que la información completa no pueda ser obtenida a través de la historia clínica se contactará directamente al paciente o a su familiar más cercano.

Por esta razón queremos invitarlo a participar LIBRE Y VOLUNTARIAMENTE en este estudio contestando una entrevista en la que las preguntas estarán orientadas a recopilar información referente a la fecha de diagnóstico histopatológico de melanoma, fecha de inicio del tratamiento, tratamientos recibidos y en el caso de que Usted sea un familiar, conocer la fecha y causas del fallecimiento del paciente.

El estudio tendrá una duración de 4 meses, pero a Ud lo abordaremos en un solo momento, para hacerle la entrevista que en promedio tomará 30 minutos.

La entrevista se hará en el sitio que ud escoja que en unión con el entrevistador se considere que es un ambiente tranquilo y confortable. En otros casos podrá hacerse vía telefónica.

### **¿Riesgos de su participación en el estudio?**

Su decisión de participar en este estudio es VOLUNTARIA Y LIBRE, no se le hará ninguna intervención, y se ha considerado que no ofrece ningún peligro para su integridad ni para la de su familia.

Tenga la tranquilidad y nuestro compromiso que su nombre y datos de identificación estarán resguardados por el grupo investigador, y no serán de dominio público, para lo cual sus datos y las respuestas en su entrevista serán identificados con un código de números y letras en el procesamiento de la información así como en la socialización de los resultados. La información obtenida será utilizada por los investigadores con fines solamente científicos y reposaran en los archivos del REGISTRO POBLACIONAL DE CANCER ubicado en la Facultada de Ciencias de la Salud de la UNAB, como parte de los datos de los pacientes con cáncer del Registro.

### **¿Derechos de los participantes?**

Usted no recibirá ningún pago económico ni en especie por su participación, y es muy importante que usted sepa que así como es libre de entrar al estudio, también es libre de retirarse en el momento que usted lo desee. Su retiro de este estudio no le traerá consecuencias en su atención de salud. Si decide retirarse del estudio, sólo debe comunicárselo a alguno de los investigadores, y en caso de que también lo desee lo puede informar al comité institucional de ética para la investigación de la Universidad Autónoma de Bucaramanga al correo electrónico [ciei@unab.edu.co](mailto:ciei@unab.edu.co)

Su participación es libre, voluntaria y gratuita.

Si Usted lo desea, podrá asistir a la socialización que se haga de los resultados de este estudio, que en su momento le informaremos el sitio y fecha de la realización.

Por favor si tiene dudas con respecto al estudio que se llevará a cabo, no dude en preguntar.

Si usted está seguro y se siente libre de participar en esta investigación por favor lea el siguiente documento de participación y fírmelo al final del mismo.

.

.

**CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN**  
**“Análisis de Sobrevida a 5 años de los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo en Bucaramanga y su área metropolitana entre los años 2000-2009: estudio poblacional”**

Yo he leído, escuchado y comprendido el propósito de este estudio, los procedimientos que serán implementados, los riesgos y beneficios asociados con mi inclusión en el estudio y la naturaleza confidencial de la información que será recolectada y revelada durante el estudio. He tenido la oportunidad de resolver mis dudas acerca del estudio y estas han sido resueltas satisfactoriamente. Comprendo que soy libre de retirarme del estudio en cualquier momento y que esto no perjudicará o cambiará mis futuras atenciones médicas o de otras actividades. Yo, quien firma, acepto participar en este estudio y autorizo la recolección y utilización de mi información personal como se indica en este formato de **Consentimiento Informado**. Entiendo que una copia de esta ficha me será entregada y que yo puedo pedir información sobre los resultados contactando a los investigadores del estudio, cuyos datos de contacto me han sido entregados con este documento.

Nombre del Participante: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Correo electrónico: \_\_\_\_\_

En caso de presentarse una eventualidad, el participante podrá comunicarse con

Nombre: Dra. Evy Reyes Rivero

Teléfono: 3112336585

Contacto Comité Institucional de Ética para la Investigación, CIEI-UNAB:

Correo: [ciei@unab.edu.co](mailto:ciei@unab.edu.co)

Testigo: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Cédula de Ciudadanía No.: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

### **DECLARACIÓN DE LOS INVESTIGADORES DEL ESTUDIO**

El Investigador o su designado deja constancia que ha comunicado al sujeto la información relacionada con el proyecto. La persona que firma este formato de Consentimiento Informado ha explicado en detalle el proyecto de investigación y le ha dado la oportunidad al sujeto participante de aclarar las inquietudes presentadas por él.

Nombre de la persona que obtiene el Consentimiento: \_\_\_\_\_

Firma de la persona que obtiene el Consentimiento: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_