

**MELANOMA ACRAL LENTIGINOSO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CANCEROLOGÍA: UNA SERIE DE CASOS 2003- 2006.**

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TITULO DE CIRUJANO ONCÓLOGO
DR. HÉCTOR LÓPEZ MONCAYO.**

BOGOTÁ, CUNDINAMARCA

ENERO 2014.

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dr. Carlos Alfonso Duarte Torres
Médico Cirujano de Mama y Tejidos Blandos
Cargo Coordinador del Grupo Área de Oncología Quirúrgica
Instituto Nacional de Cancerología.

COINVESTIGADORES

Dr. Álvaro Enrique Acosta Madiedo de Hart
Médico Dermatólogo
Cargo Coordinador de Clínica Dermatología
Instituto Nacional de Cancerología.

Dr. Xavier Rueda
Médico Dermatólogo Oncólogo
Cargo Dermatólogo Oncólogo
Instituto Nacional de Cancerología.

Dr. Héctor Guillermo López Moncayo
Médico Cirujano General
Cargo Especialista en Entrenamiento Cirugía Oncológica
Instituto Nacional de Cancerología.

ASESOR METODOLÓGICO

Dr. Juan Sebastián Castillo Londoño
Médico Epidemiólogo
Cargo Médico Epidemiólogo
Instituto Nacional de Cancerología.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	4-5
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6-7
2. MARCO TEÓRICO	8-18
3. OBJETIVOS	19
3.1 Objetivo General	
3.2 Objetivos específicos	
4. METODOLOGÍA	20-21
4.1 Criterios de inclusión	
4.2 Criterios de exclusión	
5. CONSIDERACIONES ÉTICAS	22
6. RESULTADOS	23-27
7. DISCUSIÓN	28-29
BIBLIOGRAFÍA	30-32

INTRODUCCIÓN

La incidencia de melanoma cutáneo se ha incrementado considerablemente en las últimas décadas en la mayoría de los países. El melanoma maligno es el tumor más agresivo y que causa mayor mortalidad de los tumores de piel. En el 2012 se diagnosticaron en EEUU 76250 nuevos casos de melanoma que causaron 9180 muertes (1). La variante clínica de melanoma maligno más frecuente en el mundo es el melanoma de extensión superficial (60-70%), seguido por el melanoma nodular (15-30%), el melanoma acral lentiginoso (5-10%) y el léntigo maligno (5%) (2).

Según estimaciones del Instituto Nacional de Cáncer, en Colombia se registran alrededor de 1623 casos nuevos y 883 muertes por melanoma al año, con una tasa de incidencia ajustada por edad de 4.4/100.000 en hombres y 4.6/100.000 en mujeres. (3).

Durante el año 2010, el Instituto Nacional de Cancerología (INC), atendió 143 casos nuevos de melanoma y 35 de ellos fueron clasificados como casos de MAL, lo que corresponde al 25% del total de casos de melanoma atendidos en la institución (4).

.El Melanoma Acral Lentiginoso (MAL), fue descrito por Redd y colaboradores en 1976 y llegó a ser aceptado como una variante histológica de melanoma hasta 1979. La proporción de MAL entre las poblaciones varía según la raza, siendo más frecuente en orden de importancia en la raza negra (60-70%), asiáticos (40%), hispanos (15%) y caucásicos (2-10%) (5). En su presentación clínica el MAL se caracteriza por su localización en sitios anatómicos diferentes a los otros subtipos de melanoma, como lo son las palmas, las plantas y lechos ungueales (6). Entre los factores asociados con su aparición, la radiación ultravioleta probablemente no desempeña un papel importante, factores como el trauma y la presencia de nevus melanocíticos podrían estar relacionados con su ocurrencia (7,8). Su pronóstico comparado con otros subtipos, el melanoma lentiginoso acral parece tener una

menor supervivencia, la cual puede estar explicada por factores como el diagnóstico tardío y un comportamiento más agresivo del tumor (9,10)

No se conoce información sobre la presentación y comportamiento clínico del melanoma lentiginoso acral en nuestro medio, la información de la literatura también es escasa para esta variante del melanoma. El presente estudio describe las características clínicas de los pacientes con melanoma acral lentiginoso atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2003 y 2006.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El melanoma es un tumor maligno que se origina a partir de los melanocitos. Los melanocitos en el desarrollo embrionario migran desde la cresta neural hasta diversos tejidos para producir melanina, razón por la cual esta neoplasia se puede presentar en otros órganos diferentes a la piel. En contraste con otros tipos de cáncer cutáneo, el melanoma produce metástasis linfáticas o hemáticas, en ocasiones precozmente (1). Si se diagnostica y trata adecuadamente en las primeras etapas, su pronóstico y evolución resultan siempre favorables.

El Melanoma Acral Lentiginoso (MAL) se presenta con mayor frecuencia en pacientes de raza negra, asiáticos y latinoamericanos, se localiza en las plantas, palmas y regiones subungueales, cuyo diagnóstico es tardío, lo cual influye en su pronóstico. Los datos del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (del inglés National Cancer Institute), revelan que en el año 2012, se diagnosticaron en este país 76.250 nuevos casos de melanoma de piel y 8.420 de estos pacientes fallecen por la enfermedad (1)

La variante clínica de melanoma maligno más frecuente en el mundo es el melanoma de extensión superficial (60-70%), seguido del melanoma nodular (15-30%) y subsecuentemente MLA (5-10%). La proporción del MLA varía según la raza; 70% raza negra, 40% asiáticos, 15% hispanos y del 2-8% en caucásicos (2).

En el Instituto Nacional de Cancerología (INC), durante el año 2010 se diagnosticaron 6.313 casos nuevos de neoplasias malignas, 1.273 casos nuevos de cáncer de piel correspondientes al 20,2% del total de las neoplasias. De estos 143 casos fueron melanomas, representando un 2.26% del total de casos. MAL se diagnosticó en 35 casos nuevos, esto corresponde al 25% del total de melanomas (4).

Sus factores etiológicos probablemente difieran de los melanomas cutáneos que se presentan en otros sitios anatómicos. La radiación ultravioleta probablemente no juegue un papel importante en las zonas no expuestas como palmas y plantas. Otros posibles factores, tales como trauma han sido propuestos (6, 7,8).

El MAL parece tener un peor pronóstico en comparación con otros tipos de melanoma cutáneo en los países desarrollados; los factores que podrían contribuir en este pronóstico son el diagnóstico tardío y que este subtipo de melanoma tiene mayor agresividad (9,10).

2. MARCO TEÓRICO

El melanoma es un tumor maligno que se origina a partir de los melanocitos. Durante el desarrollo embrionario estas células migran desde la cresta neural hasta diversos tejidos para producir melanina, razón por la cual el melanoma puede presentarse en otros sitios que no sean la piel. En contraste con otros tipos de cáncer cutáneo, el melanoma tiene marcada tendencia a producir metástasis linfáticas o hemáticas en ocasiones precozmente (1).

La incidencia de melanoma cutáneo se ha incrementado considerablemente en las últimas décadas en la mayoría de los países. El diagnóstico temprano en los países más desarrollados ha mejorado el pronóstico global de los melanomas cutáneos y ha tenido un impacto en la mortalidad por esta causa. En EEUU en el 2012, se diagnosticaron 76.250 nuevos casos de melanoma de piel, de los cuales más de 9.1800 fallecen por la enfermedad anualmente. (1) .

La variante clínica de melanoma maligno más frecuente en el mundo es el melanoma de extensión superficial (60-70%), seguido del melanoma nodular (15-30%) y el MLA (5-10%). (2). Según estimaciones del Instituto Nacional de Cáncer, en Colombia se registran alrededor de 1623 casos nuevos y 883 muertes por melanoma al año, con una tasa de incidencia ajustada por edad de 4.4/100.000 en hombres y 4.6/100.000 en mujeres. (3)

En el Instituto Nacional de Cancerología se registran para el año 2010, 6.313 casos nuevos de neoplasias malignas, de estos 1.273 casos nuevos de cáncer de piel corresponden al 20,2% de los casos. Los melanomas corresponden a 143 casos, de estos MLA fue diagnosticado en 35 (25%) casos nuevos (4).

La proporción del MLA varía según la raza, alcanzando hasta el 70% de los melanomas en los pacientes de raza negra, 40% en los asiáticos, 15% en los hispanos y solo 2 a 8% de los melanomas en caucásicos (5).

La primera descripción de un MAL fue realizada por Redd y colaboradores en 1976. El primer reporte de casos clínicos fue publicado por Arrington con un total de 27 casos en 1977 y se consideró como un subtipo histológico de los melanomas malignos en 1979.

Esta variante de melanoma tiene predilección por las zonas acrales (palmas y plantas) y regiones ungueales; y suele presentar un patrón de crecimiento en fase radial (6).

Sus factores etiológicos probablemente difieren de los melanomas cutáneos que se presentan en otros sitios anatómicos. La radiación ultravioleta probablemente no juegue un papel importante en las zonas no expuestas como palmas y plantas. Se han propuesto otros posibles factores como el trauma (7,8). Debido a la localización de los MAL en zonas de apoyo, sugiere que la presión puede tener algún papel etiopatogénico, quizás asociado al calor o a los traumatismos repetidos. El reciente hallazgo de la sobreexpresión de NUK2 en los MAL podría apoyar esta teoría, (9)

En países desarrollados, los MAL parecen tener peor pronóstico que otro tipo de melanomas cutáneos, los factores que podrían explicar este pronóstico son un diagnóstico tardío y la posibilidad de ser un subtipo de mayor agresividad (10,11).

Es más frecuente en el sexo femenino y la edad de presentación más frecuente es entre la sexta y séptima década. (12).

Factores pronósticos

El espesor del tumor nivel de Breslow, la presencia de ulceración, el estado patológico, índice mitótico (mayor de 1 mitosis por mm²) fueron encontrados ser los factores de pobre pronóstico asociados con una menor DSS (supervivencia libre de enfermedad específica) según estudios recientes. (13,14).

Otros factores asociados a pobre pronóstico son edad avanzada y género masculino.

Factores de riesgo moderado son presencia de nevus melanocíticos y el nivel de invasión de Clark.

Cabe recalcar que en numerosos estudios se encontró que la variable histológica no se consideró como factor de riesgo para la supervivencia cuando se lo corrigió con el grosor del tumor (índice de Breslow y nivel de Clark) (15)

Alteraciones genéticas o Diagnóstico molecular

Con los avances en la biología molecular, se ha detectado la importancia de las mutaciones en el gen KIT para los melanomas acrales y mucosos, a diferencia de las mutaciones de los genes BRAF y NRAS que se asocian a melanomas con exposiciones al sol intermitentes y al melanoma de extensión superficial. (16)

La frecuencia de mutaciones BRAF en el MAL varió entre 9.5% y 23%, en contraste con una mayor frecuencia de esta mutación en melanomas con daño inducido por exposición solar crónica o con melanomas de otros subtipos histológicos (17,18). Las mutaciones de n-RAS estuvo presente entre el 0% y el 47.7% de los casos. Se encontraron bajas tasas de mutación n-RAS en población japonesa y las más altas en población de Inglaterra y Escocia. No hubo diferencia en esta mutación con melanomas de otras localizaciones u otros subtipos histológicos. (19)

Las mutaciones del gen c-kit se presenta en 11% a 13% de los MAL, siendo similar en tumores primarios y metastásicos, y en melanomas de mucosas y más alto que en los melanomas relacionados con exposición solar. La expresión de kit (analizado por inmunohistoquímica, usando anticuerpo cd117) fue observado en el 75-83% de pacientes de MAL. (20)

Manifestaciones clínicas

El MAL ocurre en palmas y plantas o debajo del lecho ungueal sin embargo no todos los melanomas de palmas y plantas son MAL, una pequeña fracción son melanomas de diseminación superficial y melanomas nodulares. La mayor parte de los MAL, se presentan en pies (58% en blancos y 88-100% en raza negra); y en manos (7-22% en blancos y 0-18% en raza negra).

El método ABCDE (asimetría, bordes irregulares, cambio de color, diámetro superior a 6 mm y evolución) es el método propuesto para la detección en estadios precoces (21) Aunque, generalmente, en las palmas y plantas se presentan con relativa frecuencia los signos y síntomas del ABCDE, existe un importante retraso diagnóstico del MAL debido a su polimorfismo clínico.

Soon et al, refieren que en su serie de 112 MAL plantares un 33.9% fueron

incorrectamente diagnosticados; de estos, hasta un 60% eran amelanóticos y 39% simulaban una lesión hiperqueratósica benigna. (22)

Diagnóstico

La confirmación del diagnóstico se hace por biopsia. Si se hace incisional o excisional dependerá del tamaño y localización de la lesión, si esta mide menos de 1,5 cm de diámetro y no se encuentra en sitios críticos (cara, palmas, plantas, dedos, uñas), podrá realizarse una biopsia excisional con margen de piel de 2 mm y cuya espesor incluya el tejido celular subcutáneo. En el caso de otra localización anatómica, se debe hacer biopsia incisional con bisturí y del sitio más afectado. La biopsia incisional no aumenta la recurrencia local ni disminuye la supervivencia,

Se recomienda orientar la biopsia en dirección del drenaje linfático, y siguiendo el eje de las extremidades para que la cicatriz no interfiera con el mismo, ni con la resección del ganglio centinela. No se recomienda la realización de biopsias por afeitado debido a que no permiten determinar el nivel de invasión (23)

Características histopatológicas

Generalmente presentan una fase de crecimiento radial con epidermis hiperplásica y proliferación lentiginosa variable de células melanocíticas atípicas exhiben dendritas prominentes que se extienden a través de la epidermis. El núcleo es alargado, hiper cromático y pleomórfico, existen diversos grados de mielinización. La dermis está compuesta por células fusiformes, pero ocasionalmente pueden verse células epitelioides y pleomórficas. La regresión puede observarse en un 39% de los casos y el neurotropismo en 14%

En casos de difícil diagnóstico, se recomiendan estudios de inmunohistoquímica (hmb-45, proteína s-100, melan A, enolasa neurona específica, etc.), o realizar estudios de reacción en cadena de polimerasa (PCR) (24)

Estadificación

La estadificación del melanoma maligno se hace en base a la clasificación TNM

propuesto por la AJCC en los siguientes estadios: (25)

Tabla 1. Estadificación del melanoma

Estado	T	N	M
ESTADO 0	TIS	N0	M0
ESTADO IA	T1A	N0	M0
ESTADO IB	T1B	N0	M0
	T2A	N0	M0
ESTADO IIA	T2B	N0	M0
	T3A	N0	M0
ESTADO IIB	T3B	N0	M0
	T4A	N0	M0
ESTADO IIC	T4B	N0	M0
ESTADO III	CUALQUIER T	N1-N2-N3	M0
ESTADO IV	CUALQUIER T	CUALQUIER N	M1

Tratamiento

Aunque el melanoma ocurre en la superficie de la piel donde teóricamente debería ser fácilmente diagnosticado y tratado, sin embargo el tratamiento del melanoma es complicado por la naturaleza agresiva del tumor y un impredecible patrón metastásico haciéndolo más letal que otros tumores de patrón sólido; debido a lo anterior el tratamiento del melanoma es fundamentalmente quirúrgico, tanto de la lesión primaria, como del territorio ganglionar de drenaje si se encuentra comprometida por tumor.

Lesión primaria

El tratamiento de MAL es particularmente desafiante debido a la dificultad de obtener los márgenes adecuados y al déficit funcional que se puede originar en la ampliación. Dichas áreas tienen de dos a cinco veces más recurrencia en comparación con otras áreas debido a los pequeños márgenes utilizados. Históricamente, el manejo de elección del melanoma subungueal fue sin ninguna duda la amputación del dedo afectado; sin embargo, en los últimos años, se están empleando técnicas más conservadoras que permiten obtener márgenes amplios

sin necesidad de amputaciones y sin alterar el pronóstico en comparación con la cirugía radical. En una pequeña serie de casos realizado en 1997, Tseng observó que el melanoma subungueal con índice de Breslow menor a 1,5 mm tiene menor tasa de metástasis nodal, con lo cual sugirió que la escisión local amplia con márgenes de 1 cm estarían indicados. La cirugía micrográfica de Mohs es considerada terapia de elección para MAL ya que permite extirpar la lesión completa permitiendo preservar la mayor cantidad de tejido sano posible Sin embargo, tiene la limitación de que en nuestro medio son pocos los centros que puedan ofrecer dicha técnica quirúrgica, además del costo requerido. (26)

La amplitud de la resección depende del espesor de invasión del melanoma. Para melanomas *in situ* se recomienda un margen de 0.5 cm, para aquellos menores de 1.0 mm un margen de resección de 1 cm, entre 1,01 y 2 mm se debe dejar un margen de 1 a 2 cm, de 2,01 a 4 mm un margen de 2 cm y cuando la lesión es mayor de 4 mm el margen debe ser de 2 cm, estos criterios son también válidos para los melanomas palmares y plantares (27)

El margen quirúrgico puede ser modificado de acuerdo con la localización anatómica como en el rostro. Debe tenerse en cuenta que la resección de la lesión tumoral puede implicar otros procedimientos quirúrgicos, dependiendo de la localización y la magnitud de la lesión como la amputación, si los márgenes de resección son positivos se debe reintervenir al paciente.

Ganglios regionales

El papel de la linfadenectomía electiva es controversial: el mayor problema es que si se realiza en pacientes que no presentan metástasis, se haría una cirugía innecesaria. Este problema se evita con la técnica de mapeo linfático y búsqueda del ganglio centinela.

Se debe realizar biopsia de ganglio centinela de todos los melanomas con nivel de Breslow mayor de 1 mm o aquellos melanomas delgados menores de 1 mm con factores de riesgo como nivel IV o V de Clark, fenómeno de regresión, ulceración, márgenes profundos positivos, una o más mitosis

Según los resultados reportados por los estudios multicéntricos MSLT1 y MSLT2 en el primero, demuestran que la técnica de ganglio centinela es un procedimiento mínimamente invasivo de diagnóstico y estadiaje que realizado por un equipo de profesionales con experiencia puede detectar el compromiso ganglionar en el 95-

98% de los caso, por otra parte la biopsia identifica del 15-50% de pacientes con metástasis ganglionares que son candidatos para linfadenectomía inmediata y del 80-85% de pacientes sin metástasis que no necesitan disección ganglionar, es de mandatorio uso en todos los pacientes con melanoma de grosor intermedio entre 1.0 - 4.0 mm y niveles de Clark IV – V. (28).

Respecto al estudio MSLT2, en donde se muestra que el 88% de pacientes quienes tienen un tumor con ganglio centinela positivo, pueden no tener metástasis adicionales en el espécimen del vaciamiento ganglionar cuando es examinado con la coloración de hematoxilina-eosina.

Si las metástasis ganglionares están limitadas a uno o dos ganglios centinelas, la biopsia de estos ganglios puede ser terapéutica o diagnóstica, este estudio fue designado para evaluar esta posibilidad bajo la hipótesis que el vaciamiento ganglionar terapéutico puede ser evitado en la mayoría de pacientes con metástasis en ganglio centinela haciendo seguimiento con ultrasonido de alta resolución, este estudio compara ganglio centinela más vaciamiento ganglionar vs Ganglio centinela más observación con ultrasonido de alta resolución de los ganglios linfáticos positivos confirmados por patología y técnicas moleculares (RT-PCR). (29).

La linfadenectomía terapéutica, se indica en casos en los que se diagnóstica metástasis a ganglios linfáticos o cuando clínicamente hay ganglios palpables y confirmados por Bacaf que están comprometidos por tumor.

Interferón alfa

Las dos meta-análisis más grandes fase III del uso del interferón alfa 2b y el interferón alfa 2 pegilado como terapia adyuvante en melanoma son:

El estudio randomizado fase III EORTC 18952 que comparó dosis intermedias de interferón alfa 2b por 1 o 2 años vs observación, en pacientes con melanoma estadio IIb y III, encontrándose que no hay impacto en cuanto a supervivencia libre de metástasis a distancia ni en la supervivencia global.

El estudio randomizado fase III EORTC 18991 que comparó terapia adyuvante con interferón pegilado alfa 2b vs observación en melanoma estadio III resecado, tienen un impacto estadísticamente significativo en supervivencia libre de recurrencia de enfermedad y un beneficio significativo de supervivencia libre de

metástasis a distancia en pacientes con compromiso ganglionar microscópico.

No se observó incremento en la supervivencia global en la población general y los pacientes con ulceración y baja carga tumoral tuvieron mayor beneficio. Se concluye que no hay mejoría en la supervivencia global en pacientes tratados con interferón. (30)

Quimioterapia

El tratamiento con quimioterapia se puede utilizar en 2 escenarios, como terapia adyuvante en pacientes sin evidencia de metástasis, pero con alto riesgo de recurrencia o diseminación del tumor. En estudios publicados se ha utilizado este tipo de tratamiento en pacientes con melanomas mayores de 1.5 mm de espesor o en estadios II.III de la clasificación de la AJCC, que no han mostrado ninguna ventaja terapéutica. (31)

En el manejo de la enfermedad metastásica, la quimioterapia puede lograr una regresión tumoral y reducción de los síntomas relacionados con el tumor.

La Dacarbazina (DTIC) el dimetil-triaceno-imidazol-carboxamida es el, fármaco de elección de primera línea en el tratamiento del melanoma avanzado o metastásico, aumenta el tiempo libre de enfermedad en un 7%, no mostrando diferencias en cuanto supervivencia global.

La combinación de agentes citostáticos y citoquinas como el interferón produce un aumento en la respuesta objetiva (disminución de masa tumoral).

La combinación de múltiples agentes quimioterapéuticos (poliquimioterapia) esquemas como DVC (Dacarbazina, Vindesine, Cisplatino) o DBC (Dacarbazina, BCNU, Cisplatino o Carboplatino) o esquemas con Paclitaxel mas carboplatino o cisplatino o poliquimioterapia asociada a citoquinas han logrado tasas más altas de remisión que la monoterapia (12.7-45%) Ninguno de los esquemas de quimioterapia utilizados ha demostrado mejoría en la supervivencia global. (32)

Perfusión aislada de extremidades

Procedimiento que permite aplicar dosis de agentes quimioterapéuticos en extremidad, en concentraciones de 25 a 30 veces superiores a la de una quimioterapia convencional. Por ello permite procedimientos oncológicos de menor

morbilidad, incluyendo el salvamento de extremidades.

Está indicada en metástasis en tránsito con presentación múltiple y compromiso extenso del tumor primario de la extremidad. Con ello se logra el control de la enfermedad y se evita la amputación (33)

Radioterapia

La radioterapia con intención curativa con tumor primario irresecable o en presencia de comorbilidad que contraindiquen la cirugía primaria es una alternativa de tratamiento.

La radioterapia complementaria, adyuvante sobre cadenas ganglionares, indicada en 4 o más ganglios comprometidos por tumor con compromiso mayor de 3 cm, compromiso extracapsular o de tejidos blandos.

La radioterapia paliativa se usa en metástasis cerebrales sintomáticas, ante la presencia de compresión medular y compromiso óseo. (34)

Nuevas terapias

En los últimos años se están desarrollando nuevos agentes basados en el mejor conocimiento de la biología de la célula tumoral y su interacción con el sistema inmunitario del huésped, con resultados prometedores que pueden lograr aumentar la tasa de respuesta tumoral y la duración de ésta con respecto a la quimioterapia tradicional.

Antes del 2010, terapias sistémicas no han mostrado incrementar la supervivencia global en pacientes con melanoma metastásico y solo un leve incremento fue observado con interferón como terapia adyuvante.

El ipilimumab, un anticuerpo monoclonal anti CTLA-4 y Vemurafenib un inhibidor selectivo del BRAF, han mostrado incrementar la supervivencia en pacientes con melanoma metastásico en estudios randomizados.

El ipilimumab. es un nuevo tipo de inmunoterapia que actúa indirectamente sobre el tumor al estimular al sistema inmunológico del paciente para reconocer y destruir a las células cancerosas. Bloquea una molécula denominada antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4), que desempeña un papel importante en

la supresión de la respuesta inmunológica normal frente al cáncer, impide esa supresión y, por lo tanto, permite al sistema inmunológico responder a organismos extraños como las células tumorales.

Mostró una mejoría de la supervivencia a largo plazo en un ensayo clínico fase III, aleatorizado y doble ciego, cuyos resultados fueron publicados en junio de 2010 en el 'New England Journal of Medicine'. Las tasas de supervivencia en los pacientes que recibieron ipilimumab a doce meses y a dos años fueron del 46% y el 24%, respectivamente, frente al 25% y 14% del grupo de control. Además, los resultados del estudio muestran que algunos pacientes permanecían vivos después de tres y cuatro años de seguimiento. (35)

Vemurafenib está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación de BRAF V600 positiva.

Vemurafenib es una molécula de bajo peso molecular, que se administra por vía oral, inhibidor de la de la serina-treonina quinasa BRAF. Las mutaciones en el gen BRAF, las cuales sustituyen el aminoácido valina en la posición 600, dan lugar a la activación de las proteínas BRAF, las cuales actúan promoviendo la proliferación celular en ausencia de los factores de crecimiento que normalmente son requeridos para la proliferación.

Resultados preclínicos generados en las valoraciones bioquímicas han demostrado que vemurafenib puede inhibir de forma potente las quinasas BRAF mediante la activación de la mutación del codón 600.

La mutación más común de BRAF es la V600E seguida por la V600K, ocurre en el 95% de las mutaciones BRAF encontradas en todos los pacientes con cáncer. En un estudio randomizado fase III comparando vemurafenib con quimioterapia en pacientes con melanoma y mutación BRAF V600E que no habían recibido tratamiento previo, la tasa de respuesta objetiva fue fue de 48%. Reducción en el riesgo de progresión de enfermedad fue del 74% y reducción del riesgo de muerte en un 63%. EL uso de inhibidores BRAF ha estado asociado con incrementos en tasas de supervivencia libre de enfermedad y global en pacientes melanoma con mutación BRAF. (36)

Supervivencia

La supervivencia a 5 años es de 97% en estadio clínico IA, 92% IB; 81% en estadio II 74%, en estadio III A, 59% IIIB, 40% IIIC y del 15% al 20% en estadio IV. Existen muchos factores que influyen en el pronóstico final, entre las características más importantes están la presencia de metástasis a ganglios linfáticos, el espesor de la lesión y la ulceración.

Según el estudio publicado recientemente julio de 2013 en Surgical Oncology por el Memorial Sloan-Kettering Cáncer Center, de una serie de casos de 281 pacientes con melanomas acrales los resultados demuestran que la supervivencia específica libre de enfermedad fue significativamente menor en pacientes con melanoma acral que los no acrales, quizás reflejando alteraciones inherentes a la biología tumoral.(37)

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con Melanoma Acral Lentiginoso atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo 2003-2006.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características epidemiológicas y clínicas de pacientes con Melanoma Acral Lentiginoso atendidos en la institución durante el periodo de observación.
- Describir las características histopatológicas de los pacientes con Melanoma Acral Lentiginoso atendidos en la institución durante el periodo de observación.
- Describir el tipo de tratamiento que recibieron los pacientes con Melanoma Acral Lentiginoso según el estadio de la enfermedad.

4. METODOLOGÍA

Diseño: Estudio observacional descriptivo, retrospectivo, tipo serie de casos, en pacientes con Melanoma Acral Lentiginoso atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología entre enero de 2003 y diciembre de 2006. Se recolectó a partir de la información clínica registrada en la historia clínica y de laboratorio para describir las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas.

Población: La serie de casos estuvo integrada por pacientes con diagnóstico de melanoma Acral Lentiginoso atendidos en la institución durante el periodo de interés, que cumplieron con los siguientes criterios:

a. Criterios de inclusión:

- Pacientes con melanoma Acral Lentiginoso confirmado histológicamente en el Instituto Nacional de Cancerología
- Sujetos con edad mayor o igual a 18 años

b. Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cuenten con historia clínica completa en el sistema de información SAP o en registros físicos del archivo de historias
- Situaciones donde no se pueda garantizar la captura de la información.

Plan de análisis

La información se analizó y se presenta de forma descriptiva, gráfica y tabular. El análisis descriptivo se realizó, mediante medidas de frecuencia absoluta y relativa en el caso de las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se resumió la información con medidas de tendencia central (promedios o medianas) y medidas de dispersión (desviaciones estándar o rangos) según corresponda a la normalidad en la distribución de cada variable. Se validó el supuesto de

normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilks y la evaluación de la kurtosis y el grado de apuntalamiento de las variables cuantitativas.

Un análisis descriptivo de tiempo a eventos específicos (recaída, muerte) se realizó. Funciones de tiempo a evento serán el tiempo a recaída desde inicio del tratamiento (supervivencia libre de progresión) y el tiempo a muerte desde inicio del tratamiento (supervivencia global). Para estos tiempos se estima la supervivencia por el método de Kaplan y Meier y se reportó la mediana de supervivencia correspondiente.

Todos los análisis se realizaron en STATA versión 11.0, registrado para el Instituto Nacional de Cancerología.

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este es un estudio descriptivo considerado como investigación sin riesgo de acuerdo con la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. Todos los procedimientos de la investigación estuvieron a cargo de profesionales calificadas y competentes en las áreas clínicas y de investigación. La responsabilidad del estudio es del investigador principal (IP), quien delegará algunas responsabilidades en los coinvestigadores y personal técnico de acuerdo a su nivel de formación y capacidad. Los resultados serán publicados en revistas de índole académica y científica, preservando la exactitud de la información y la confidencialidad de los datos individuales. Este proyecto de investigación fue presentado y aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Cancerología.

6. RESULTADOS

Un total de 95 pacientes con melanoma acral lentiginoso fueron tratados entre enero del 2003 y diciembre del 2006. Este grupo de pacientes estaba integrado en su mayoría por hombres (62.%), con una mediana de edad de 63 años (Rango 29-96). Entre los antecedentes de interés se observa una baja frecuencia de exposición solar, representada por una exposición solar intermitente en 22 (23.2%) pacientes y crónica en 13 (13.7%) .El 77% de los pacientes no tenía nevus al examen clínico (n=73,). Un 94,7% de los pacientes no reportaron antecedentes de historia familiar de melanoma. El antecedente de trauma en el sitio de aparición del melanoma se registró en 11 casos (11.6%) y la exposición a una ocupación relacionada con trauma fue reportada por 27 pacientes (28.4%). (Tabla 2)

Tabla 2. Características demográficas de los pacientes con melanoma acral atendidos en el INC durante 2003-2006 (n=95)

Características	n	%
Sexo		
Hombre	59	62.1%
Mujer	36	37.9%
Tipo de ocupación según probabilidad de trauma		
No implica trauma	61	64.2%
Conlleva trauma	27	28.4%
Sin profesión determinada	7	7.4%
Ocupación		
Ama de casa	27	28.4%
Agricultor	20	21.0%
Trabajo de oficina*	18	19.0%
Otros trabajos†	23	24.2%
Sin profesión determinada	7	7.4%
Nivel socioeconómico		
Estratos I y II	40	42.1%
Estratos III y IV	37	39.0%
Estratos V y VI	4	4.2%
No se puede determinar	14	14.7%
Nivel educativo		

Analfabetismo	12	12.6%
Primaria incompleta	29	30.5%
Primaria	21	22.1%
Bachillerato incompleto	10	10.5%
Bachillerato	11	11.6%
Técnico / Profesional	9	9.5%
No se puede determinar	3	3.2%
Antecedente reportado de exposición solar		
Sin antecedente de exposición reportado	60	63.1%
Exposición crónica	13	13.7%
Exposición intermitente	22	23.2%
Antecedente familiar de melanoma		
Historia familiar	3	3.2%
No reporta historia familiar	90	94.7%
No se puede determinar	2	2.1%
Antecedente de trauma en el sitio de la lesión		
Sin historia de trauma	71	74.7%
Trauma previo en sitio de la lesión	11	11.6%
No se puede determinar	13	13.7%
Nevus		
Sin nevus	73	76.8%
1 o más nevus	22	23.2%
Edad (años)	63.1	67

Las características clínicas e histopatológicas de los casos se resumen en la (Tabla 3) Los miembros inferiores fueron los más comprometidos en 83 pacientes (87.4%), la localización en la planta de los pies se presentó en 62 de los casos. De los 12 melanomas localizados en miembros superiores la localización más frecuente fue el lecho ungueal. Tanto en miembros superiores como inferiores, cuando el compromiso se dio en los dedos, el primero fue el más comprometido. Una frecuencia importante de estadios tumorales localmente avanzados III 26.3% (n=25) y metastásicos IV 7.4% (n=7) se registró en la serie. En los hallazgos histopatológicos, 47 (49.5%) pacientes presentaron un índice de Breslow superior a 2.1 mm y 39 (41%) tenían ulceración.

Tabla 3. Características clínicas del melanoma acral en pacientes atendidos en el INC durante 2003-2006 (n=95)

Características	n	%
Localización del melanoma		
<i>Miembros superiores</i>	12	12.6%
Ungueal	7	
Digital	5	
Dedo 1 (Pulgar)	8	
Dedo 2 (Índice)	2	
Dedo 3 (Medio)	2	
<i>Miembros inferiores</i>	83	87.4%
Plantar	62	
Digital	16	
Ungueal	5	
Dedo 1 (Gruaso artejo)	13	
Dedo 2	3	
Dedo 3	4	
Dedo 4	1	
Estadio tumoral*		
IA	4	4.2%
IB	11	11.6%
IIA	6	6.3%
IIB	9	9.5%
IIC	3	3.1%
III	25	26.3%
IV	7	7.4%
No se dispone del estadio	30	31.6%
Índice de Breslow†		
In situ	1	1.0%
<= 1 mm	12	12.6%
1.1 - 2 mm	24	25.3%
2.1 - 4 mm	32	33.7%
>= 4.1 mm	15	15.8%
No se pudo determinar	11	11.6%
Nivel de Clark‡		
II	8	8.4%
III	29	30.5%
IV	23	24.2%
V	29	30.6%
No se pudo determinar	6	6.3%
Ulceración	39	41.0%
No se pudo determinar	4	4.2%
Regresión	6	6.3%
No se pudo determinar	30	31.6%

En la tabla 4 se detalla el esquema terapéutico recibido por los pacientes. En 79 (83.2%) pacientes el tratamiento inicial de la patología fue quirúrgico, siendo la resección local ampliada la técnica quirúrgica más empleada (n=49, 51.6%), seguido de la amputación la cual se practicó en 30 (31.6%) pacientes. El mapeo linfático con ganglio centinela se realizó en 59. Otras terapias empleadas en este grupo fueron en orden de frecuencia radioterapia en 18 casos (22.8%), interferón alfa en 14 pacientes (17.7%) y quimioterapia en 9 pacientes (11.4%). Cuando el manejo incluyo radioterapia la modalidad más usada fue cobaltoterapia, en los casos que recibieron quimioterapia el esquema DTIC fue el estándar de manejo.

Tabla 4. Tratamiento del melanoma acral y resultados en el INC durante 2003-2006 (n=79)

Características	n	%
Cirugía		
Pacientes llevados a cirugía	79	83.2%
No son llevados a cirugía en la institución	16	16.8%
Tipo de cirugía		
Resección local ampliada	49	51.6%
Amputación	30	31.6%
Ganglio centinela		
Se realiza	59	74.7%
No se realiza	20	25.3%
Linfadenectomía ganglionar inguino-pélvica		
Por ganglio centinela positivo	22	27.8%
Por compromiso ganglionar clínico	14	17.7%
Reciben interferón alfa	14	17.7%
Reciben quimioterapia	9	11.4%
DTIC*	8	
DTIC/Carboplatino + Paclitaxel	1	
Radioterapia	18	22.8%
Con intención curativa	10	
Con intención paliativa	7	
RT en otra institución	1	
Tipo de radioterapia		
Cobaltoterapia	11	
Teleterapia	6	
RT en otra institución	1	

De los 95 pacientes, un total de 79 fueron manejados en la institución (Tabla 5). La mediana de seguimiento alcanzado con este grupo de pacientes fue 1.2 años (Rango 0-11.5 años). Durante el manejo en la

institución, seis (7.6%) pacientes fallecieron a causa de la enfermedad. Recaída se presentó en 23 pacientes (29.1%) con una mediana de tiempo a recaída de 1.06 años (Rango 0.04-4.9 años). Metástasis a distancia se registró en 16 pacientes (20.2%), siendo en orden de frecuencia los órganos más comprometidos pulmón, sistema nervioso central e hígado.

Tabla 5. Desenlaces clínicos manejo del melanoma acral en el INC, 2003-2006 (n=79)

Características	n	%
Recaída	23	29.1%
No se puede determinar	4	5.1%
Recaída ganglionar	10	12.7%
Recurrencia local	6	7.6%
Metástasis en tránsito	13	16.5%
Metástasis	16	20.2%
Pulmón	6	
SNC	3	
Hígado	1	
Pulmón – SNC	3	
SNC – Hueso	1	
Pulmón – Otros	2	
Fallece	6	7.6%
	Mediana	RIQ
Seguimiento alcanzado (años)	1.15	11.5
Tiempo a recaída (años)	1.1	4.8

7. DISCUSIÓN

Se encuentra en este estudio retrospectivo, una frecuencia de casos de melanoma lentiginoso acral importante con respecto al global de casos de melanoma atendidos en la institución. En general el porcentaje de casos avanzados y recaídas para este grupo de pacientes llama la atención.

La mayoría de los pacientes eran de sexo masculino, lo que difiere de estudios como el de Pereda et al, donde se registró un predominio del sexo femenino. (12)

Otras características de nuestra población fueron consistentes con lo reportado en la literatura. La edad promedio de presentación de los estudios es 60 años y la localización es más frecuente en orden de importancia en zonas acrales (plantas y palmas), seguidas del aparato ungueal (6,13).

Dentro de los factores etiológicos potenciales, solo el 11% de los sujetos registraban el antecedente de traumatismo en el sitio de la lesión, esto contrasta con información que lo relaciona como factor etiológico (8,14). Los factores etiológicos del MAL probablemente difieren de los melanomas cutáneos que se presentan en otras localizaciones anatómicas. La radiación ultravioleta al parecer no juega un papel muy importante en la fisiopatología en zonas no expuestas como palmas y plantas. En nuestra serie, la exposición solar crónica se presentó en menor frecuencia, consistente a lo que han sugerido otros estudios (14). No obstante es importante considerar la calidad de la información derivada de un estudio retrospectivo y en especial los sesgos de información potenciales en el autoreporte y registro de la información clínica.

En un anterior serie de 281 casos (15) se demostró que la profundidad en la escala de Breslow, la presencia de ganglio centinela positivo, el estadio patológico, y la presencia de ulceración estuvieron asociados con una disminución en la supervivencia específica libre de enfermedad; siendo la presencia de ganglio centinela, la ulceración y la profundidad de Breslow los factores de peor pronóstico. El nivel de Clark no tuvo un efecto significativo en la supervivencia global (16,17). Algunos factores como la piel negra, el género masculino, la historia de trauma y la presencia de pigmentación del tumor, fueron identificados como factores pronósticos adversos para el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia global. Las tasas elevadas de recaída pueden estar relacionadas con la sospecha y detección tardía de la enfermedad. (18)

El tratamiento del melanoma es fundamentalmente quirúrgico, tanto para la lesión primaria como para el compromiso ganglionar (26,27). Se realizó linfadenectomía regional por ganglio centinela positivo en 22 pacientes y por compromiso ganglionar clínico evidente en 14 pacientes. El mapeo linfático con la técnica de ganglio centinela, evita linfadenectomías innecesarias (28,29).

En los últimos años se han desarrollado nuevos agentes basados en el mejor conocimiento de la biología de la célula tumoral y su interacción con el sistema inmunitario del huésped, con resultados prometedores que pueden aumentar la tasa de respuesta tumoral y la duración de esta con respecto la quimioterapia tradicional, Se están utilizando inhibidores de las quinasas BRAF como el Vemurafenib, indicado en el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico e inhibidores de la tirosina-quinasa en el manejo de melanomas en estado avanzado como nueva modalidad de manejo (36). Al momento de la atención de los casos incluidos la terapia con Dacarbazina fue la opción de quimioterapia predominante (32).

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012 Jan-Feb; 62(1):10-29.
2. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 2009;27(1)3-9
3. Pardo C, Cendales R. Incidencia estimada y Mortalidad por Cáncer en Colombia 2002-2006. Instituto Nacional de Cancerología, 2010.
4. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico 2010. Disponible en: <http://incancerologia.gov.co>. Consultado el 3 de Agosto 2013.
5. Bristow I, Acland K. Acral lentiginous melanoma of the foot and ankle: a case series and review of the literature. *J Foot Ankle Res.* 2008;1:11.
6. Phan A, Touzet S, Dalle S, Ronger-Savlé S, Balme B, Thomas L.. Acral lentiginous melanoma: a clinicoprognostic study of 126 cases. *Br J Dermatol* 2006; 155: 561-9.
7. Nagore E, Pereda C. Botella-Estrada R, Requena C, Guillén C. I. Acral lentiginous melanoma presents a distinct clinical profile with high cancer susceptibility. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 115-19.
8. Bormann G, Marsch WC, Haerting J, Helmbold P. Concomitant traumas influence prognosis in melanomas of the nail apparatus. *Br J Dermatol.* 2006;155:76–80.
9. Durbec F, Martin L, Derancourt C, Grange F. Melanoma of the hand and foot: epidemiological, prognostic and genetic features. A systematic review. *British Journal of Dermatology*; 2012 Apr;166(4):727-39
10. Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML, Tucker MA. Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in The United States, 1986–2005. *Arch Dermatol.* 2009;145:427–34.
11. Green A, McCredie M, MacKie R, Giles G, Young P, Morton C ,et al. A case-control study of melanomas of the soles and palms. (Australia and Scotland) *Cancer Causes Control* 1999; 10: 21-5.
12. Pereda C, Traves V, Requena C, Serra-Guillén C, Llombart B, Sanmartin O, et al. Estudio descriptivo de la presentación clínica del melanoma lentiginoso acral. *Actas Dermosifiliogr.* 2012
13. Balch CM, Gershenwald JE, Soong Sj, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6199-206.

14. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, Gershenwald JE, Ding S, Colt DG, et al. prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol* .2011;29(16):2199-205.
15. Rex, J.; Paradelo, C.; Mangas, C.; Hilari, J.M.; Fernández-Figueras, M.T.; Ferrándiz, C.: Management of primary cutaneous melanoma of the hand and feet: a clinic-prognostic study. *Dermatol Surg*, 2009; 35: 1505-1513.
16. Takata, M.: Acral Melanoma: Clinical, Biologic and Molecular Genetic Characteristics. En: Murph, M.: *Melanoma in the Clinic: Diagnosis, Management and Complications of Malignancy*. InTech, 2011; 3-14.
17. Colombino M, Capone M, Lissia A, Cossu A, Rubino C, De Giorgi V, et al. BRAF/NRAS mutation among primary tumors and metastases in patients with melanoma. *J Clin Oncol* 2012;30(20):2522-9.
18. Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, Jain AN, Busam K, Kageshita T et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1878-80.
19. Saldanha G, Potter L, Daforno P, Pringle JH.. Cutaneous melanoma subtypes show different BRAF and NRAS mutation frequencies. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4499-505.
20. Ashida A, Takata M, Murata H, Kido K, Saida T. Pathological activation of KIT in metastatic tumors of acral and mucosal melanomas. *Int J Cancer* 2009; 124: 863-8.
21. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCDE criteria. *JAMA*. 2004; 292:2771-6.
22. Soon SL, Salomon Jr AR, Papadopoulos D, Murray DR, McAlpine B, Whashington CV, Acral lentiginous melanoma mimicking benign disease: the Emory experience. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:183-8.
23. Pflugfelder A, Weide B, Eigentler TK, Forschner A, Leiter U, Held L, et al. Incisional biopsy and melanoma prognosis: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28(3):316-8.
24. Takata M, Saida T. Early cancers of the skin: clinical, histopathological, and molecular characteristics. *Int J Clin Oncol* 2005; 10: 391–397.
25. Melanoma of the skin. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 325-44.
26. Moehrle, M.; Metzger, S.; Schippert, W.; Garbe, C.; Rassner, G.; Breuninger, H.: “Functional” surgery in subungual melanoma. *Dermatol Surg* 2003; 29: 366-374.

27. The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network SaNZGGW. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand; 2008.
28. Morton DL Overview and update on the first and second Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. Research paper. *Clinical y experimental metastasis*; 2012 June;29(7):699-706.
29. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 1307-17.
30. Eggermont AM, Suciú S, Testori A, Kruit W, Marsden J, Punt C, et al. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: Results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *European Journal of Cancer* 2012; 48:218-25.
31. Davar D, Tarhini AA, Kirkwood JM. Adjuvant therapy for melanoma. *Cancer J* 2012;18(2);192-202,
32. Bedikian AY, DeConti RC, Conry R, Agarwala S, Papadopoulos N, Kim KB, Ernstoff M, Phase 3 study of docosahexaenoic acid-paclitaxel versus dacarbazine in patients with metastatic malignant melanoma. *Ann Oncol* 2011;22(4):787-93.
33. Hayes AJ, Neuhaus SJ, Clark MA, Thomas JM. Isolated limb perfusion with melphalan and tumor necrosis factor alpha for advanced melanoma and soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14: 230-238.
34. Ballo MT, Ang KK, . Malignant Melanoma. In: Gunderson L, Tepper J. editors. *Clinical Radiation Oncology*, 2nd ed, Philadelphia: Churchill Livingstone; 2007. 865-877.
35. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
36. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF-V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-16.
37. Danielle M. Bello, MD1, Joanne F. Chou, MPH3, Katherine S. Panageas, DrPH3, Mary S. Brady, MD1, Daniel G. Coit, MD1, Richard D. Carvajal, et al. Prognosis of Acral Melanoma: A Series of 281 Patients. *Ann Surg Oncol* 2013 Julio 10.