

TÍTULO GENERAL DEL PROYECTO

Factores de riesgo para melanoma lentiginoso acral: un estudio de casos y controles en población colombiana

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Carlos Alfonso Duarte Torres. Médico. Cirujano oncólogo y de seno y tejidos blandos. Instituto Nacional de Cancerología. Grupo de Seno y Tejidos Blandos. E-mail: duarte10.carlos@gmail.com

INVESTIGADORES SECUNDARIOS O CO-INVESTIGADORES

Juan Pablo Florez Castro. Médico. Especialista en Cirugía General. Especialista en entrenamiento Cirugía Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología. Grupo de Seno y Tejidos Blandos. E-mail: rcthuv@gmail.com

Xavier Rueda Cadena. Médico. Especialista en Dermatología Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología. Grupo de Dermatología. E-mail: ruedalozada@yahoo.com

Álvaro Enrique Acosta Madiedo de Hart. Médico. Especialista en Dermatología Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología. Grupo de Dermatología. aeacostam@unal.edu.co

Mariam Carolina Rolón Cadena. Médico. Especialista en Patología Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología. Grupo de Patología. E-mail: mariam-rolon@hotmail.com

Natalia Olaya Morales. Médico. Especialista en Patología. Doctorado en Sciences specialité cancerologie. Instituto Nacional de Cancerología. Grupo de Patología. E-mail: nolaya@cancer.gov.co

Flavia Carolina Pozzobon Torres. Médico. Especialista en Dermatología. E-mail: klinapt@gmail.com

Maikel Adolfo Pacheco Trujillo. Médico. Especialista en Cirugía General. Especialista en entrenamiento Cirugía Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología. Grupo de Seno y Tejidos Blandos. E-mail: maikel70@hotmail.com

David Fernando López Daza. Nutricionista Dietista. Especialista en Epidemiología Clínica. Instituto Nacional de Cancerología. Grupo de Investigación Clínica. E-mail: dlopezd@cancer.gov.co

PAGINA DE ACEPTACION

**Dr Carlos Duarte
Jefe Dpto Cirugia Oncologica**

**Dra Surella Acosta
Coordinadora de posgrados INC**

Santa fe de Bogota , 12 de Julio 2016

CONTENIDO

1.INTRODUCCION	pág 3
2. OBJETIVOS	pág 6
2.1. Objetivo general	pág 6
2.2. Objetivos específicos	pág 6
3. MARCO TEÓRICO	pág 7
3.1. Generalidades	pág 7
3.2. Diagnóstico y Estadificación	pág 7
3.3. Fisiopatología	pág 10
3.3.1 Hallazgos macroscópicos y microscópicos	pág 10
3.3.2. Inmunohistoquímica	pág 11
3.3.3. Aspectos moleculares	pág 11
3.3.4 Carcinoma Basocelular	pág 11
4. METODOLOGÍA	pág 13
4.1 Diseño del estudio	pág 13
4.2. Hipótesis operativas	pág 13
4.3. Definición de sujetos de estudio	pág 13
4.4. Descripción de las intervenciones	pág 15
4.5. Procedimientos	pág 15
4.6. Plan de análisis	pág 17
5. CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO	pág 26
5.1. Sitio de investigación	pág 26
5.2. Manejo de sustancias o especímenes biológicos	pág 26
5.3. Archivo de datos y sistematización	pág 26
5.4. Consideraciones éticas	pág 27
5.5. Seguridad	pág 27
5.6. Consideraciones ambientales	pág 27
5.7. Confidencialidad	pág 27
5.8. Aseguramiento y control de la calidad	pág 28
6. RESULTADOS/PRODUCTOS ESPERADOS	pág 29
6.1. Relacionados con la generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos tecnológicos	pág 29
6.2. Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica nacional	pág 29
6.3. Dirigidos a la apropiación social del conocimiento	pág 29

7. IMPACTO ESPERADO A PARTIR DE LOS RESULTADOS	pág 31
8. RESULTADOS/PRODUCTOS OBTENIDOS PARCIALES	pág 32
8.1. Resultados esperados	pág 32
8.2. Resultados obtenidos	pág 32
9. CUMPLIMIENTO DE PRODUCTOS	pág 34
9.1. Productos relacionados con la generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos tecnológicos	pág 34
9.2. Productos conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica nacional	pág 34
9.3. Dirigidos a la apropiación social del conocimiento	pág 34
10. DESCRIPCION DEL IMPACTO ACTUAL O POTENCIAL DE LOS RESULTADOS DEL PROYECTO	pág 36
11. ASPECTOS OPERATIVOS, ADMINISTRATIVOS Y FINANCIEROS DEL PROYECTO	pág 37
12. REFERENCIAS	pág 38
13. CRONOGRAMA GENERAL DE ACTIVIDADES	pág 40
14. PRESUPUESTO	pág 47
14.1. Presupuesto total de la propuesta por fuentes de financiación y periodos de tiempo	pág 47
14.2. Descripción del concepto presupuestal Talento humano	pág 48
14.3. Descripción del concepto presupuestal Servicios técnicos	pág 49
14.4. Descripción del concepto presupuestal Impresos y publicaciones	pág 49
15. PUBLICACIONES	pág 50
15.1 Melanoma lentiginoso acral , Experiencia del INC 2003-2006	pág 50
15.1.1. Introducción	pág 52
15.1.2. Materiales y métodos	pág 53
15.1.3. Resultados	pág 54
15.1.4. Discusión	pág 55
15.1.5. Bibliografía	pág 57
15.1.6. Tablas	pág 59
15.2 Survival of lentiginous acral melanoma in Colombia	pág 62
15.2.1. Introducción	pág 63
15.2.2. Materiales y métodos	pág 63
15.2.3. Resultados	pág 64
15.2.4. Discusión	pág 64

15.2.5. Bibliografía	pág 66
15.2.6. Tablas	pág 67
15.2.7. Cartas de aceptación artículos	pág 69
16. COPIA DE ACTAS	pág 70

GLOSARIO

ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES : Es un estudio epidemiológico, observacional, analítico, en el cual los sujetos se seleccionan en función de que tengan (casos) o no tengan (control) una determinada enfermedad. Una vez seleccionados los individuos en cada grupo, se investiga si estuvieron expuestos o no a una característica de interés y se compara la proporción de expuestos en el grupo de casos frente a la del grupo de controles.

FACTOR DE RIESGO: Característica clínica, demográfica, epidemiológica que coloca a un individuo a riesgo de sufrir un evento.

MELANOMA LENTIGINOSO ACRAL : Variante histológica de melanoma maligno , caracterizado por su crecimiento radial y posterior crecimiento vertical , de localización preferente en regiones acrales, extremidades.

RESUMEN

Problema:

En Colombia se presentan casi 1000 casos nuevos de melanomas en todas las localizaciones, representando además cerca del 10% de todos los cánceres de piel que se atienden en el Instituto Nacional de Cancerología, esta forma de cáncer de piel, representa la forma más letal de todas las muertes por neoplasias cutáneas. Se conocen claramente los factores de riesgo para el desarrollo de los tipos de melanoma más frecuentes a nivel mundial, sin embargo, se desconocen los factores de riesgo para el tipo melanoma acral lentiginoso, el cual es el tipo más frecuente de melanoma en nuestro país pero el menos frecuente en otros países, se han manejado los factores de riesgo por analogía para este caso, sin estudio alguno a nivel mundial que identifique los factores de riesgo para el melanoma acral lentiginoso, el tipo de melanoma más frecuente en Colombia. De esta manera, al tener poco conocimiento sobre la etiología, no es posible establecer claramente mecanismos o acciones para prevención y además para el abordaje integral de la enfermedad en el país. Los sitios de aparición de estas lesiones clásicamente se ha teorizado por analogía que tendrían que ver con sitios sometidos a trauma y de esta manera probables exposiciones laborales, implicando múltiples incapacidades con todos los costos relacionados además de la elevada mortalidad de esta patología.

Objetivo general:

Evaluar la asociación de los factores de riesgo para melanoma lentiginoso acral en un grupo de pacientes colombianos atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.

Materiales y Métodos:

Se realizará un estudio de casos y controles, en los pacientes que ingresen al Instituto Nacional de Cancerología para ser atendidos por los servicios de Dermatología o en la clínica de Seno y Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico confirmado de Melanoma Lentiginoso acral para el grupo de casos y Carcinoma Basocelular para el grupo de controles. Se calculó el tamaño de la muestra en 504 pacientes (168 casos y 336 controles) para detectar la diferencia esperada, siendo posible el estudio por la frecuencia de atención de estas patologías en el instituto. A todos los pacientes les serán realizadas evaluación física en la consulta, aplicación del cuestionario propuesto, datos de historia clínica y análisis de los mismos realizando un análisis estadístico descriptivo y un análisis estadístico analítico.

Impacto Esperado:

El conocimiento de los factores de riesgo implicados en la presentación de melanoma acral lentiginoso en Colombia, permitirá establecer mecanismos y/o acciones relevantes en la prevención de esta patología, ofreciendo además información de impacto mundial pues no existe actualmente información alguna sobre este tema, de esta manera logrando reducir las implicaciones negativas de este tipo de patologías pues su tratamiento usualmente incluye grandes deformidades, amputaciones y los costos asociados a discapacidades relacionados con la enfermedad.

1.INTRODUCCION

Se estima en el país una incidencia anual cercana a los 800 casos de melanoma en todas las localizaciones, con una tasa de incidencia de 3,5 por 100.000 habitantes y una elevada mortalidad que supera los 400 casos al año (1). Durante el año 2010, el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. atendió 1.273 nuevos casos de cáncer de piel, que corresponden al 20,2% de los pacientes nuevos atendidos durante este año. De este volumen de cánceres de piel, 143 casos (8,9%), correspondieron a alguna variante de melanoma maligno cutáneo (2).

El melanoma maligno cutáneo es la forma más letal de cáncer de piel con aproximadamente 78% de todas las muertes por neoplasias cutáneas (3). Hay cuatro subtipos principales: melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, lentigo maligno melanoma y lentiginoso acral.

El melanoma lentiginoso acral surge de las porciones acrales o periféricas de extremidades, palmas y plantas en la superficie volar y en las áreas subungueales, a diferencia de los demás subtipos que por lo general se encuentran en áreas fotoexpuestas. La mayor incidencia se ha encontrado en japoneses, chinos, y en población afroamericana, en contraste con la población caucásica (4) Correspondiendo a menos de 10% en pacientes blancos, más de 50% en asiáticos y 60% a 70% en poblaciones de raza negra. En el Instituto Nacional de Cancerología, que atiende pacientes de estratos I y II, ocupa el 50% según los reportes previos (5).

Se ha asumido que los factores de riesgo para el desarrollo del melanoma de extensión superficial son los mismos factores de riesgo para el melanoma acral lentiginoso. Por analogía se describen algunos factores de riesgo del melanoma de extensión superficial a continuación:

- La edad se considera uno de los factores de riesgo más importantes. Por ejemplo, un hombre australiano de 70 años tiene 8 veces más de riesgo de desarrollar melanoma que un hombre de 30 (riesgo 2.5 vs 0.3% respectivamente) (6).
- La exposición solar total durante la vida, el patrón de exposición intermitente, así como en la infancia y adolescencia, constituye el principal promotor de la incidencia del melanoma. La falta de precisión a la hora de medir la exposición solar, ha sido una limitante para determinar el riesgo, el cual rara vez mayor a 1.5 para las categorías de exposición alta. En 1 meta-análisis se encontró que el riesgo relativo cuando ha habido una quemadura solar previa es mayor a 2. (7) Por otro lado, la presencia de daño actínico que es detectable clínicamente confiere un riesgo relativo de 2.0 (95% CI 1.2-3.3) (8).

- El haber tenido un melanoma previo es un predictor potente para el desarrollo de un futuro melanoma con un riesgo relativo de aproximadamente 10 veces. El riesgo es mayor en los primeros 2 años posteriores al primer diagnóstico o a la presencia de un antecedente de otro tipo de cáncer de piel. El antecedente personal de cáncer de piel no melanoma, o lesiones premalignas le otorga un riesgo de alrededor de 4 veces superior (8).
- La cantidad de nevos corporales o limitados a un área específica, aumenta el riesgo de melanoma. En un metanálisis, se evidenció que los pacientes con un conteo de nevos melanocíticos superior a 100 tuvieron 7 veces más riesgo (6.9; 95% IC 4-6-10.3) que los pacientes que tuvieron menos de 15 nevos. Por otra parte, el tener más de 5 nevos atípicos tuvo 6 veces más riesgo (6.4; 95% IC 3.8-10.3) (9).
- Existe un riesgo dos veces mayor para el desarrollo de melanoma para las personas con cabello, ojos y piel claros. De igual manera un fototipo fitzpatrick I es dos veces más susceptible de desarrollar melanoma que un Fototipo IV. Aunque pueden verse combinaciones de éstas características fenotípicas que incrementan el riesgo no lo multiplican (6).
- La historia familiar de melanoma también ha demostrado ser un riesgo para su desarrollo. En el caso de un familiar de primer grado afectado existe un riesgo de 1.7 veces (95% IC 1.4-2.1). Así mismo familiares afectados a una edad temprana o que hayan experimentado más de un melanoma aumenta la probabilidad de que fuertes factores de riesgo familiares y genéticos están presentes (6). Se ha encontrado que mutaciones genéticas en el locus CDKN2a, p16INK4A y p14ARF tienen fuerte asociación para el desarrollo de melanoma, especialmente en el contexto de historia familiar positiva, con un riesgo estimado de 10 a 20 veces mayor, en contraste con mutaciones detectadas en ausencia de historia familiar de melanoma y múltiples primarios con un riesgo de 4 a 5 veces.
- La etnia también se considera un factor de riesgo importante. Cifras de Estados Unidos, en el condado de los Angeles entre 1993-1997 mostraron en los blancos no hispanicos un promedio de 6 veces más riesgo de desarrollar melanoma en un año que los blancos hispanicos, 19 veces más que los afroamericanos, y 24 veces más que las personas de origen asiático (10).

Los pacientes con melanoma lentiginoso acral son diagnosticados de manera tardía, a veces encontrándose compromiso avanzado de los tejidos, los cuales requieren tratamientos que implican deformidades estéticas y funcionales afectando la calidad de vida de los pacientes.

Dado el volumen de los melanomas acrales como subtipo en el global de los melanomas en Colombia y el escaso conocimiento sobre su etiología y prevención,

es necesario la identificación de factores de riesgo para el melanoma lentiginoso acral, lo cual constituye un paso para su detección temprana y su posterior abordaje integral de la enfermedad en el país y en la región.

Teniendo en cuenta que los tumores malignos de la piel comparten factores de riesgo similares, y dada la frecuencia de pacientes con carcinoma basocelular en el Instituto Nacional de Cancerología. E.S.E, se considera que el carcinoma basocelular es el mejor control hospitalario para evaluar los factores de riesgo del melanoma lentiginoso acral.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Establecer la asociación de factores de riesgo para el desarrollo de melanoma lentiginoso acral (caso) utilizando como control el carcinoma basocelular, mediante el calculo de razones de posibilidades (OR), en un grupo de pacientes colombianos atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. entre enero de 2014 a diciembre de 2016

2.2. Objetivos específicos

- Describir las características basales de los casos con melanoma lentiginoso acral y los controles con carcinoma basocelular a partir de los sujetos incluidos en el estudio.
- Medir y comparar las características clínicas e histopatológicas de todos los casos y controles incluidos en el estudio.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Generalidades

En la literatura publicada el melanoma lentiginoso acral (MLA) es el menos común de los cuatro subtipos mayores de melanoma cutáneo maligno. (13). En 1976 Reed fue el primero que describió el melanoma lentiginoso acral como lesiones pigmentadas que aparecen en las extremidades, particularmente en regiones plantares y palmares que se caracterizan por una fase de crecimiento lentiginoso (radial), que puede durar meses o años y que evoluciona a un estadio invasivo de crecimiento vertical. Reed además, fue el primero en notar que éste tipo de melanoma era más común en personas de raza negra, y que los pacientes con melanoma lentiginoso acral tuvieron muy mal pronóstico (3), en las personas de piel clara, que tienen una elevada incidencia de melanoma, el MLA ocurre en el 4%-10% de todos los melanomas diagnosticados, mientras es el subtipo más común en las poblaciones con tipos de piel más oscuras (13).

3.2. Diagnóstico y Estadificación

Cuando un melanoma es diagnosticado en estadios tempranos, tiene una gran posibilidad de curación, de allí que deberían establecerse programas de examen que impliquen entrenamiento a todas las personas, personal específico que tenga contacto con sitios de piel de mayor riesgo tal como personal de salones de belleza y personal paramédico en general, todos ellos deberían tener conocimiento del ABCD del melanoma (Asimetría, Bordes irregulares, cambios de Color y Diámetro), cualquier lesión existente que cambie de acuerdo a estas características deberá ser evaluada por un dermatólogo, igualmente cualquier lesión pigmentada que aparezca luego de los 40 años deberá ser evaluada.(14)

Una técnica que puede ayudar en la evaluación de estas lesiones es la dermatoscopia, sin embargo no reemplaza la biopsia de piel que es el gold standard para el diagnóstico del melanoma. (14). Una vez se hace el diagnóstico, deberán realizarse estudios de extensión que incluyen estudios genéticos, laboratorios e imágenes.

Las guías para estadificación del melanoma fueron revisadas en 2010 por la American Joint Committee on Cancer. Como otros tipos de cáncer, los melanomas utilizan el sistema TNM, estadificando los tumores por la T que en este caso implica el espesor del mismo, la N el número de ganglios metastásicos y la M la presencia o no de metástasis (14).

T1: ≤ 1 mm (a: sin ulceración y mitosis < 1 mm y b: con ulceración o mitosis ≥ 1 /mm); T2: 1.01 a 2.0 mm; T3: 2.01 a 4.0 mm (dentro de la categoría T2 a T4 – a: sin ulceración, b: con ulceración). N0: ausencia de metástasis regionales; N1: un ganglio linfático positivo (a: micrometástasis, b: macrometástasis definida como el

comprometimiento ganglionar detectado clínicamente o cuando existe extravasamiento ganglionar macroscópico); N2: dos a tres ganglios linfáticos positivos (a: micrometástasis, b: macrometástasis, c: metástasis en tránsito/satélite y sin metástasis ganglionares); N3: cuatro o más ganglios linfáticos positivos o coalescentes, o metástasis en tránsito/satélites con metástasis ganglionares. M1: metástasis a distancia para (a: piel, subcutáneas o ganglios linfáticos distantes, b: pulmón, c: otros órganos viscerales o cualquier sitio de metástasis a distancia con deshidrogenasa láctica (LDH) elevada). (15,16)

Agrupamiento (TNM simplificado) (15,16)

Estadio I: T1-T2aN0M0 (sobrevivida en 10 años del 90%)

Estadio II: T2b- T4bN0M0 (sobrevivida en 10 años del 60%)

Estadio III: cqTN1-3M0 (sobrevivida en 10 años del 45%)

Estadio IV: cqTqqNM1 (sobrevivida e 10 años del 10%)

El grosor del tumor medido en niveles de Breslow, es un indicador pronóstico en todos los tipos de melanoma, dado que es un criterio para definir el estadio. Un mayor breslow, disminuye la tasa de supervivencia y por ende incrementa el riesgo de mortalidad. Por ejemplo, para un breslow entre 0.01-1.00mm la supervivencia a 5 años es de 95.5% cuando se compara con un breslow >4mm con un 51.4% (17).

Hay evidencia de que el melanoma lentiginoso acral se ha asociado con peor pronóstico comparado con otros subtipos histológicos como el melanoma de extensión superficial (18). Por ejemplo, los pacientes con MLA tienen tasas de supervivencia a 5 y 10 años de 80,3% (IC del 95%, 77,6 - 83,0) y 67,5% (IC del 95%, 63,4-71,6), respectivamente. Estas tasas fueron inferiores a los de melanoma de extensión superficial, con tasas a 5 y 10 años de 91,3% (IC del 95%, 91,1-91,5, p .001) y 87,5% (IC del 95%, 87,1 a 7,9, P .001), respectivamente.(17)

Se ha encontrado una variación del breslow en relación con el género y grupos raciales, siendo más probable encontrar un breslow >2.00mm en hombres que en mujeres (45% vs 31% respectivamente). Los blancos no hispanicos, han tenido el mayor porcentaje de melanoma lentiginoso acral delgado (43% diagnosticados en 0.01-1mm) comparado con los isleños Asiático/pacíficos (22% con breslow >4mm) (3).

Se ha visto que el género y además la edad son predictores independientes de supervivencia del melanoma. En varios estudios se ha identificado que los hombres tienen peor pronóstico y tasa de supervivencia, que está relacionado con un mayor breslow, con un grosor tumoral al momento del diagnóstico implicado como un factor causal (19,20).

A pesar que la patogénesis del MLA permanece desconocida, el hecho que sea más frecuente en miembros inferiores, la predilección por la presentación en las plantas

de pies ha llevado a pensar que tenga alguna relación con el trauma, por la constante fricción, presión y maceración. En dos estudios retrospectivos se ha reportado antecedente de trauma antes del desarrollo del tumor en 13 y 25%(21,22) Sin embargo algunas teorías en contra, arguyen que las manos están más expuestas al trauma y a la luz UV; de la misma manera, no se evidenció ningún cambio en la incidencia del melanoma lentiginoso acral cuando las tribus africanas se urbanizaron y empezaron a usar zapatos (3)

Se ha evidenciado que los pacientes de raza negra han tenido predominio por la ocurrencia en plantas, comparado con otros grupos como hispánicos, isleños Asiático/pacíficos y blancos (23). Otro factor que posiblemente puede relacionarse con la predilección por las plantas es el hecho de que la densidad de los melanocitos es 50% mayor en esta localización que en las palmas (3)

Se ha especulado que el comportamiento biológico del melanoma lentiginoso acral puede ser diferente de los otros subtipos, dado que sus características clínicas e histológicas, así como su distribución racial y menor supervivencia distan de los otros subtipos. Sin embargo, ha sido difícil una evaluación más precisa en países como Estados Unidos, por su escasa proporción de melanoma lentiginoso acral (3)

El melanoma lentiginoso acral se caracteriza por una gran inestabilidad genética (24). Llama la atención el número de amplificaciones que surgen de manera temprana. Uno de los genes más afectados en este tipo de melanomas es el oncogen KIT, el cual se encuentra mutado o amplificado en un 40% de los casos. En estudios de correlación molecular con histopatología se ha encontrado una asociación de KIT con el patrón de crecimiento lentiginoso de este melanoma (25). Otra amplificación frecuente en los melanomas acrales es el gen de la ciclina D1 localizado en el cromosoma 11 (11q13), esta variante se presenta en 50% de los casos. Esta amplificación se acompaña de una expresión exagerada de la proteína que este gen codifica. Otro gen frecuentemente amplificado es el de la telomerasa (hTERT), el cual se localiza en el cromosoma 5 (5p15) y está implicado en los fenómenos de envejecimiento celular. Finalmente se ha encontrado amplificaciones en el cromosoma 12 en la región12q14. Esta zona contiene varios genes relacionados con cáncer como el gen de la ciclina CDK4.

Se ha sugerido que hay diferentes vías de señalización en el desarrollo del melanoma, encontrándose una menor frecuencia de mutaciones BRAF y NRAS en el melanoma lentiginoso acral, cuando se compara con otros tipos de melanoma cutáneo relacionados con exposición solar intermitente, como melanoma extensión superficial y melanoma nodular (26). Así mismo se han encontrado mutaciones en KIT en 11% de melanomas acrales que son mutuamente excluyentes con mutaciones en BRAF o NRAS (11, 12).

3.3. Fisiopatología

MLA se presenta en las regiones acrales como máculas pigmentadas o pápulas con bordes irregulares, tumores más avanzados son de mayor tamaño y se muestran como masas exofíticas y nódulos friables, estas lesiones pueden estar presentes por años e inclusive haber sido diagnosticadas de otra manera, ocasionalmente presentan síntomas que incluyen dolor, sangrado y/o prurito, MLA subungueales se presentan como líneas pigmentadas (melanoniquia estriada) o pliegues laterales en la uña (signo de Hutchinson)(13)

A pesar que la patogénesis del MLA permanece desconocida, el hecho que sea más frecuente en miembros inferiores, la predilección por la presentación en las plantas de pies ha llevado a pensar que tenga alguna relación con el trauma, por la constante fricción, presión y maceración. En dos estudios retrospectivos se ha reportado antecedente de trauma antes del desarrollo del tumor en 13 y 25%(5,6) Sin embargo algunas teorías en contra, arguyen que las manos están más expuestas al trauma y a la luz UV; de la misma manera, no se evidenció ningún cambio en la incidencia del melanoma lentiginoso acral cuando las tribus africanas se urbanizaron y empezaron a usar zapatos (3)

Se ha evidenciado que los pacientes de raza negra han tenido predominio por la ocurrencia en plantas, comparado con otros grupos como hispánicos, isleños Asiático/pacíficos y blancos (23). Otro factor que posiblemente puede relacionarse con la predilección por las plantas es el hecho de que la densidad de los melanocitos es 50% mayor en esta localización que en las palmas (3)

3.3.1 Hallazgos macroscópicos y microscópicos

El melanoma acral lentiginoso se presenta en palmas y plantas como máculas pigmentadas o pápulas con bordes irregulares, pigmentados, , tumores más avanzados suelen presentarse como nódulos exofíticos, friables, exofíticos. Las lesiones pueden estar presentes por años, y son evidenciadas usualmente por relación con traumas, , síntomas asociados incluyen dolor y sangrado. Los hallazgos histológicos de MLA se caracterizan por una proliferación asimétrica, poco circunscrita de melanocitos atípicos cerca a la unión dermoepidérmica, los melanocitos predominan, son hiper cromáticos con núcleos agrandados. Los melanocitos intraepidérmicos tienen procesos dendríticos citoplásmicos y están rodeados por un halo claro. La presencia de mitosis dérmicas profundas son una pista para realizar el diagnóstico de MLA al igual que infiltrado linfocítico asociado en la dermis subyacente. (13)

3.3.2. Inmunohistoquímica

La inmunohistoquímica puede ser útil en casos que plantean dudas o en casos inusuales, pero no siempre es necesaria y algunas veces puede llevar a confusiones. La proteína S-100 es un marcador sensible pero no específico con una tasa de positividad mayor al 95% en MLA, similar a los melanomas no acrales. HMB-45 puede ser útil en algunos casos de MLA. El anticuerpo Ki-67, un marcador proliferativo, puede ayudar para valorar la actividad mitótica del componente dérmico. (13)

3.3.3. Aspectos moleculares

Se ha especulado que el comportamiento biológico del melanoma lentiginoso acral puede ser diferente de los otros subtipos, dado que sus características clínicas e histológicas, así como su distribución racial y menor supervivencia distan de los otros subtipos. Sin embargo, ha sido difícil una evaluación más precisa en países como Estados Unidos, por su escasa proporción de melanoma lentiginoso acral (3)

El melanoma lentiginoso acral se caracteriza por una gran inestabilidad genética (24). Llama la atención el número de amplificaciones que surgen de manera temprana. Uno de los genes más afectados en este tipo de melanomas es el oncogen KIT, el cual se encuentra mutado o amplificado en un 40% de los casos. En estudios de correlación molecular con histopatología se ha encontrado una asociación de KIT con el patrón de crecimiento lentiginoso de este melanoma (25). Otra amplificación frecuente en los melanomas acrales es el gen de la ciclina D1 localizado en el cromosoma 11 (11q13), esta variante se presenta en 50% de los casos. Esta amplificación se acompaña de una expresión exagerada de la proteína que este gen codifica. Otro gen frecuentemente amplificado es el de la telomerasa (hTERT), el cual se localiza en el cromosoma 5 (5p15) y está implicado en los fenómenos de envejecimiento celular. Finalmente se ha encontrado amplificaciones en el cromosoma 12 en la región 12q14. Esta zona contiene varios genes relacionados con cáncer como el gen de la ciclina CDK4.

Se ha sugerido que hay diferentes vías de señalización en el desarrollo del melanoma, encontrándose una menor frecuencia de mutaciones BRAF y NRAS en el melanoma lentiginoso acral, cuando se compara con otros tipos de melanoma cutáneo relacionados con exposición solar intermitente, como melanoma extensión superficial y melanoma nodular (26). Así mismo se han encontrado mutaciones en KIT en 11% de melanomas acrales que son mutuamente excluyentes con mutaciones en BRAF o NRAS (25, 27).

3.3.4 Carcinoma Basocelular

Teniendo en cuenta que se utilizarán como controles, casos de carcinoma basocelular, es importante decir que la más seria contraparte, en cáncer de piel no

melanoma relacionado con la exposición solar esta representada por esta enfermedad, los carcinomas basocelulares pueden desarrollarse igualmente en áreas de exposición mínima al sol como en los melanomas acrales lentiginosos, existen cuatro subtipos de carcinoma basocelular: superficial multifocal, nodular, infiltrativo y basoescamoso. Pueden ser amplios y poco definidos, el subtipo más frecuente es el nodular. A pesar de tratarse de tumores que raramente dan metástasis, pueden llegar a ser localmente destructivos (14)

4. METODOLOGÍA

4.1 Diseño del estudio:

Estudio observacional de casos y controles.

4.2. Hipótesis operativas:

Desenlace primario:

- a) Factores de riesgo para melanoma lentiginoso acral
 - a. Hipótesis nula: La razón de posibilidades (OR) de sujetos con melanoma acral lentiginoso expuestos a los factores de riesgo y la razón de posibilidades (OR) de los sujetos con carcinoma basocelular es igual a 1.
 - b. Hipótesis alterna: La razón de posibilidades (OR) de sujetos con melanoma acral lentiginoso expuestos a los factores de riesgo es diferente de la razón de posibilidades (OR) de los sujetos con carcinoma basocelular.

Desenlaces secundarios:

- 1) ¿Cuáles son las características clínicas más frecuentes en los pacientes con melanoma acral lentiginoso y con carcinoma basocelular?
- 2) ¿Cuáles son las características histopatológicas más frecuentes en los pacientes con melanoma acral lentiginoso y con carcinoma basocelular?
- 3) ¿Existe relación estadística entre los factores estudiados y la presentación de melanoma lentiginoso acral en los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología?

4.3. Definición de sujetos de estudio:

Población universo

Pacientes que asisten a consulta externa de dermatología o a la Clínica de Seno y Tejidos blandos en el Instituto Nacional de Cancerología.

Población blanco

Pacientes que ingresen al Instituto Nacional de Cancerología para ser atendidos por los servicios de Dermatología o a la Clínica de Seno y Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico confirmado de Melanoma Lentiginoso Acral y carcinoma basocelular.

Casos: Pacientes incidentes con diagnóstico confirmado melanoma lentiginoso acral.

Controles Hospitalarios: Pacientes incidentes con diagnóstico confirmado de carcinoma basocelular.

Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres mayores de 18 años de edad.
- Ser colombianos de nacimiento.
- Pacientes que se encuentren en capacidad física, intelectual y cognoscitiva para participar en la investigación.
- Pacientes que acepten voluntariamente participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con otro tipo de alteraciones cutáneas (ej. genodermatosis) que no sean propias de las dos entidades evaluadas.
- Pacientes con antecedentes de cáncer de páncreas personal o familiar en los sujetos controles.

Tamaño de muestra:

Para evaluar el desenlace primario se calculó el tamaño de muestra con el paquete estadístico Epidat 3.1 (Organización Panamericana de la Salud) usando los siguientes parámetros:

- Nivel de confianza: 95%
- Poder estadístico: 80%
- Proporción de casos expuestos: 23%
- Proporción de controles expuestos: 12.994%
- Razón de posibilidades (OR): 2
- Controles por caso: 2

Se requieren 168 casos y 336 controles (504 pacientes) para detectar la diferencia esperada. No se realizará emparejamiento. La totalidad de la muestra de pacientes se obtendrá de la consulta externa del servicio de dermatología y del servicio de seno y tejidos blandos del Instituto Nacional de Cancerología, durante el periodo comprendido del estudio.

En los últimos 24 meses en el servicio de dermatología se han presentado en promedio 50 a 70 de pacientes con melanoma acral lentiginoso al año y 600 a 700 pacientes anuales con carcinoma basocelular. La tasa de reclutamiento de pacientes se ha estimado en aproximadamente 5 a 7 pacientes por mes.

Población de estudio o Muestra	Años del proyecto	Años del proyecto	Años del proyecto
	Metas	Metas	Metas
	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3
La mencionada en el punto 4.3 del documento	Se estiman: Casos: 60 a 84 anuales Controles: 600 a 700 anuales	Se estiman: Casos: 60 a 84 anuales Controles: 600 a 700 anuales	Se estiman: Casos: 60 a 84 anuales Controles: 600 a 700 anuales

4.4. Descripción de las intervenciones

A continuación se describen las intervenciones que se realizarán en cada uno de los grupos (casos y controles)

- Examen físico: Se realizará un examen físico en la consulta externa de dermatología a todos los sujetos incluidos, con el fin de determinar aspectos relacionados con el melanoma (ubicación anatómica, conteo de nevus y fototipo) y aspectos físicos (raza, peso y talla).
- Aplicación de un cuestionario: A cada uno de los sujetos de investigación (casos y controles), se les aplicará un cuestionario en donde se les indagará sobre sus datos personales (fecha de nacimiento, edad, sexo, lateralidad, nivel socioeconómico y educativo, asegurador de salud, lugar de vivienda actual, consumo de cigarrillo y tratamiento con tuboterapia); antecedentes relacionados con la presencia o no de cáncer (antecedentes personal y familiar de cáncer de piel, y antecedente familiar de cáncer de páncreas), datos relacionados con trauma (antecedente de trauma en el lugar donde se presenta el melanoma, tipo de trauma y fecha aproximada de los síntomas); y antecedentes de exposición solar (duración, edad e historia de quemaduras).
- Información patológica del melanoma: Se realizará extracción de datos de la historia clínica relacionado con la patología sobre la cual se basó la información para realizar el diagnóstico histopatológico de melanoma.

4.5. Procedimientos

Se invitará a todos los pacientes con diagnóstico confirmado de melanoma lentiginoso acral y de carcinoma basocelular que asisten a la consulta de dermatología o a la clínica de seno y tejidos blandos del Instituto Nacional de Cancerología, a participar en el estudio. El coordinador operativo del estudio identificará cuáles pacientes cumplen los criterios de inclusión. Una vez identificados

los pacientes elegibles, se les invitará a participar libremente en el estudio, para lo cual se le administrará el consentimiento informado por escrito, si el Comité de Ética Institucional, lo considera pertinente el uso del mismo para esta investigación.

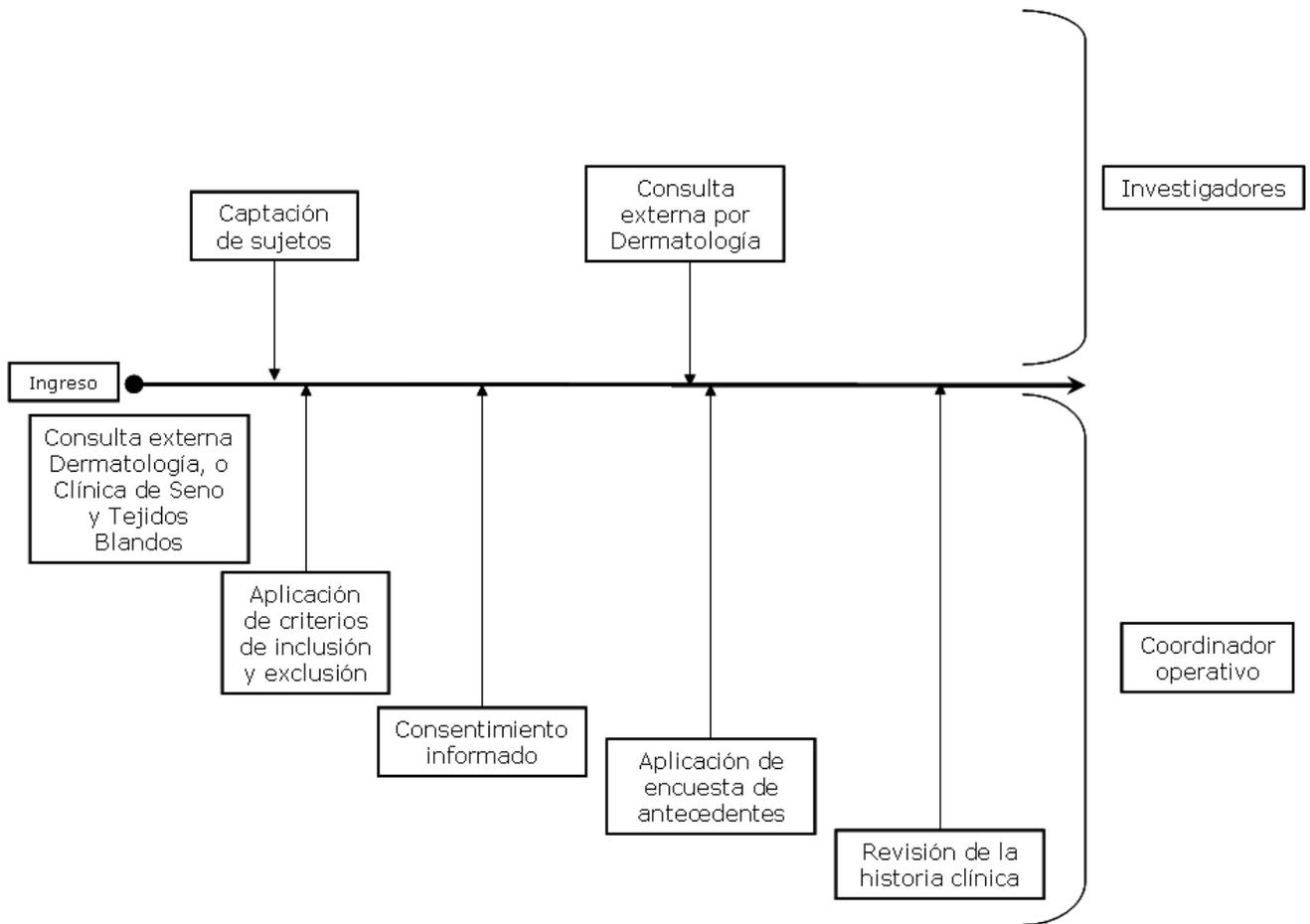
A todo paciente reclutado se le realizarán los siguientes procedimientos:

1. Se citarán a los sujetos a estudio al consultorio de dermatología para realizar un examen físico en el cual se evaluarán aspectos relacionados con el melanoma (ubicación anatómica, conteo de nevus y fototipo) y aspectos físicos como raza, peso y talla. Esta información será tomada por un profesional especializado en dermatología oncológica.
2. El coordinador operativo aplicará un cuestionario a todos los sujetos a estudio en el cual se indagarán datos personales, antecedentes relacionados con la presencia o no de cáncer, datos relacionados con trauma y antecedentes de exposición solar.
3. El coordinador operativo tomará de la historia clínica de cada uno de los sujetos a investigación, la información sobre los resultados del análisis histopatológico del melanoma lentiginoso acral y carcinoma basocelular.

Todos los datos serán registrados en formulario de recolección o aplicativos web, según lo defina el data manager del Instituto Nacional de Cancerología.

Todas las encuestas y procedimientos se realizarán en consulta externa del servicio de dermatología del Instituto Nacional de Cancerología.

Figura 1. Flujograma del procedimiento sobre los sujetos de investigación



4.6. Plan de análisis

Análisis estadístico descriptivo

Se realizará un análisis estadístico mediante el cálculo de medidas de tendencia central (medias y medianas), y de dispersión (desviación estándar, cuartiles, rangos, kurtosis, etc.) para las variables cuantitativas. Para las variables categóricas se realizarán análisis de frecuencias absolutas y relativas.

Análisis estadístico analítico

Se evaluarán los supuestos de normalidad y homocedasticidad de las variables continuas. Se utilizará la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de los datos. La razón de posibilidades entre los factores de riesgo y la exposición se calculará mediante el uso de Odds Ratio de Mantel-Haenszel (OR_{MH}) con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. La fuerza de la asociación entre los factores de riesgo y la exposición será calculada con el estadístico Ji cuadrado de

Pearson. Se realizará un análisis multivariado por regresión logística para evaluar confusión o interacción, utilizando aquellas asociaciones estadísticas con un p menor 0.10. Se considerará asociaciones estadísticamente significativas con un $p < 0.05$.

Para el análisis estadístico se utilizará el programa informático STATA 11.0® para Windows y licenciado para el Instituto Nacional de Cancerología.

Variables del estudio a evaluar

A continuación se presenta el listado de las variables que tendrá en cuenta este estudio de investigación.

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Nivel de Medición	Unidad de Medida
DATOS GENERALES				
Fecha de diligenciamiento	Fecha en la cual se diligencia el formulario	No aplica	No aplica	No aplica
Fecha de nacimiento	Fecha en la cual los sujetos nacieron	No aplica	No aplica	No aplica
Edad	Edad en años cumplidos (diferencia entre la fecha de diligenciamiento y la fecha de nacimiento)	Cuantitativa	Continua	Años
Sexo	Característica biológica con la cual se identifica el sujeto	Cualitativa	Dicotómica	0. Mujer 1. Hombre
Raza	Cada uno de los grupos en que se subdividen algunas especies biológicas y cuyos caracteres diferenciales se perpetúan por herencia	Cualitativa	Categorica Nominal	1. Blanco 2. Mestizo 3. Negro 4. Indígena 5. Otro
Peso corporal	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo	Cuantitativa	Continua	En kilogramos más un decimal
Talla	Estatura o altura	Cuantitativa	Continua	En centímetros más

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Nivel de Medición	Unidad de Medida
	de las personas			un decimal
IMC (Índice de Masa Corporal)	Es la relación entre el peso medio en kilogramos y la talla en metros al cuadrado	Cuantitativa	Continua	Kilogramos/Metros al cuadrado más un decimal
Lateralidad	Preferencia que muestran la mayoría de los seres humanos por un lado de su propio cuerpo	Cualitativa	Categórica Nominal	1. Derecho 2. Izquierdo 3. Ambidiestro
Nivel socio-económico	Nivel socioeconómico del paciente definido por trabajo social	Cualitativa	Categórica Nominal	1. Estrato 1 2. Estrato 2 3. Estrato 3 4. Estrato 4 5. Estrato 5 6. Estrato 6
Nivel de educación	Nivel de escolaridad de los sujetos	Cualitativa	Categórica Ordinal	1. Primaria incompleta 2. Primaria completa 3. Bachillerato incompleto 4. Bachillerato completo 5. Técnico 6. Universitario
Tipo de asegurador de salud	Tipo de aseguramiento en el cual se encuentra vinculado el sujeto a investigación.	Cualitativa	Categórica Nominal	1. Contributiva 2. Subsidiada 3. Particular 4. No asegurado 5. Régimen especial
Asegurador de salud	Nombre de la empresa promotora de salud en la cual se encuentra afiliado el sujeto.	Cualitativa	Categórica Nominal	1. Compensar 2. Famisanar 3. Colmédica 4. Humana Vivir 5. Salud Coop 6. Coomeva 7. Cruz Blanca 8. Saludvida

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Nivel de Medición	Unidad de Medida
				9. Red Salud 10. Salud Colpatría 11. Salud Total 12. Solsalud 13. Sanitas 14. Cafesalud 15. SOS 16. Golden Group 17. Unicajas 18. Humanavivir 19. Ecoopsos 20. Caprecom 21. Colsubsidio 22. Salud Total 23. Solsalud 24. Salud Cóndor 25. Otro
Sitio de vivienda actual	Lugar en el cual los sujetos se asientan en el momento del estudio	Cualitativa	Categórica Nominal	Listado de departamentos y municipios del país.
Consumo de cigarrillo	Consumo o no de cigarrillo	Cualitativa	Dicotómica	0. No 1. Si
Edad de inicio de consumo de cigarrillo	Edad de inicio de consumo de cigarrillo	Cuantitativa	Continua	Edad en años
Consumo aproximado de cigarrillo	Cantidad de cajetillas consumidas aproximadamente en un mes	Cualitativa	Categórica Ordinal	0. Menos de una cajetilla 1. Una o más de una cajetilla
Tratamiento con tuboterapia	Antecedentes de tratamiento con foto-quimioterapia tipo UVA, UVB y UVC.	Cualitativa	Categórica Nominal	0. No 1. UVA 2. UVB 3. UVC
ANTECEDENTES RELACIONADOS CON PRESENCIA DE CÁNCER				
Antecedente de cáncer de piel	Presencia de neoplasia cutánea	Cualitativa	Dicotómica	0. No 1. Si
Antecedente familiar de	Presencia de neoplasia	Cualitativa	Categórica Nominal	0. Sin antecedentes de cáncer

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Nivel de Medición	Unidad de Medida
cáncer de piel	cutánea en familiar de primer grado			1. Historia de melanoma 2. Historia de cáncer no melanoma
Antecedente familiar de cáncer de páncreas	Presencia de neoplasia pancreática en familiar de primer grado	Cualitativa	Dicotómica	0. No 1. Si
DATOS RELACIONADOS CON TRAUMA				
Historia de trauma	Presentación de trauma en el sitio de desarrollo de la neoplasia	Cualitativa	Dicotómica	0. No 1. Si
Trauma en donde se desarrolló el melanoma	Trauma que se relaciona con la ocupación	Cualitativa	Dicotómica	0. Ocupación no conlleva trauma 1. Ocupación que conlleva trauma
Tipo de trauma	Se define trauma agudo si ha sido episódico y crónico ha sido es repetitivo y persistente	Cualitativa	Dicotómica	0. Agudo 1. Crónico
Fecha aproximada del inicio de los síntomas	Fecha en la cual los sujetos reportan sintomatología relacionada con el desenlace evaluado	Cualitativa	No aplica	No aplica
DATOS RELACIONADOS CON LA EXPOSICIÓN SOLAR				
Exposición solar durante los 20 primeros años de vida	Lugar de vivienda más común durante los primeros 20 años de vida de los sujetos.	Cualitativa	Categoría Nominal	Listado de departamentos y municipios del país.
Exposición solar	Crónica: exposición a la radiación ultravioleta de forma continuada	Cualitativa	Categoría Ordinal	1. Crónica 2. Intermitente 3. Aguda

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Nivel de Medición	Unidad de Medida
	<p>durante años. Se encuentra en íntima relación con el tipo de trabajo que realiza.</p> <p>Intermitente: se produce sólo durante ciertos periodos del año. La radiación recibida durante los periodos de ocio o vacacionales.</p> <p>Aguda: exposición intensa en un corto periodo de tiempo que produce quemadura solar</p>			
Edad de exposición solar	Se refiere a la etapa de la vida en la cual recibió exposición solar	Cualitativa	Dicotómica	0. Infancia o adolescencia 1. Edad adulta 2. Ambas
Historia de quemaduras por exposición al sol	Antecedentes de quemaduras por exposición al sol en los primeros 20 años de vida.	Cualitativa	Dicotómica	0. No 1. Si
DATOS RELACIONADOS CON LA LESIÓN – SUJETO CASO				
Localización	Sitio donde se localiza la lesión	Cualitativa	Categórica Nominal	1. Miembro superior izquierdo 2. Miembro superior derecho 3. Miembro inferior izquierdo 4. Miembro inferior derecho
Sitio donde se localiza la lesión	Localización anatómica de la lesión en el	Cualitativa	Categórica Nominal	1. Palma 2. Planta 3. Ungueal

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Nivel de Medición	Unidad de Medida
	miembro definido			
Dígito donde se localiza la lesión ungueal	Localización en el número de dígito	Cualitativa	Categórica Nominal	1. Dígito 1 2. Dígito 2 3. Dígito 3 4. Dígito 4 5. Dígito 5
Zona de apoyo	Lugar en la cual se ejerce una presión física de apoyo	Cualitativa	Categórica Nominal	0. No 1. Pie - Talón 2. Pie - Anterior 3. Mano – Región tenar 4. Mano – Región hipotenar
Número de nevus	Cantidad de nevus en la superficie cutánea	Cualitativa	Continua	Número de nevus
Fototipo	Tipos de piel en función de su reacción a la luz del sol	Cualitativa	Categórica Ordinal	1. I . 2. II 3. III 4. IV 5. V 6. VI 7. No evaluable
DATOS RELACIONADOS CON LA LESIÓN – SUJETO CONTROL				
Localización	Sitio donde se localiza la lesión	Cualitativa	Categórica Nominal	1. Cabeza 2. Cuello 3. Otros
DATOS RELACIONADOS CON PATOLOGÍA				
Ulceración	Ausencia de epidermis intacta que cubre la mayor porción del tumor	Cualitativa	Dicotómica	0. No 1. Si
Nivel de Clark	Nivel de invasión en profundidad de las células de melanoma a las diferentes capas anatómicas de la piel	Cualitativa	Categórica Nominal	1. Melanoma confinado a la epidermis 2. Invasión a la dermis papilar 3. Invasión de la unión dermis papilar y reticular 4. Invasión de la

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Nivel de Medición	Unidad de Medida
				dermis reticular 5. Invasión de la grasa subcutánea
Breslow	Nivel de invasión e profundidad medido en milímetros, desde la parte superior de la capa granular de la epidermis, hasta el punto más profundo de la penetración tumoral, utilizando un micrómetro ocular	Cualitativa	Categórica Ordinal	1. In situ 2. ≤ 1mm 3. 1,1-2.0mm 4. 2.1-4.0mm 5. > 4.0mm 6. No registra
Presencia de regresión	Hallazgo en la histopatología consistente en presencia de un denso infiltrado inflamatorio con presencia de melanófagos, pérdida de melanocitos epidérmicos y áreas variables de fibrosis dérmica	Cualitativa	Categórica Nominal	0. No 1. Si
Índice mitótico	Número de mitosis observadas por mm ²	Cualitativa	Continua	Número de mitosis
Estadio	Clasificación por etapas del melanoma	Cualitativa	Categórica Ordinal	Ver al finalizar el cuadro*

*Clasificación por estadios del melanoma según American Joint Committee on Cancer (AJCC)

0: Tis, N0, M0: melanoma es in situ

- IA: T1a, N0, M0: Breslow menor de 1.0 mm. No tiene ulceración y el índice mitótico es menor de 1/mm². No compromiso ganglionar ni metástasis
- IB: T1b o T2a, N0, M0: Breslow menor de 1.0 mm, y tiene ulceración o tiene un índice mitótico de por lo menos 1/mm². O está entre 1.01 y 2.0 mm y no está ulcerado. No compromiso ganglionar ni metástasis
- IIA: T2b o T3a, N0, M0: Breslow entre 1.01 mm y 2.0 mm con ulceración, O está entre 2.01 y 4.0 mm sin ulceración. No compromiso ganglionar ni metástasis
- IIB: T3b o T4a, N0, M0: Breslow entre 2.01 mm y 4.0 mm y está ulcerado, O Breslow más de 4.0 mm y no se ha ulcerado. No compromiso ganglionar ni metástasis
- IIC: T4b, N0, M0: el grosor del melanoma mide más de 4.0 mm y está ulcerado. No compromiso ganglionar ni metástasis
- IIIA: T1a a T4a, N1a o N2a, M0: cualquier Breslow, sin ulceración. Compromiso de 1-3 ganglios linfáticos con propagación microscópica. No hay metástasis
- IIIB: Se aplica uno de los siguientes:
- T1b a T4b, N1a o N2a, M0: cualquier Breslow, con ulceración. Compromiso de 1-3 ganglios linfáticos con propagación microscópica. No hay metástasis
 - T1a a T4a, N1b o N2b, M0: cualquier Breslow, sin ulceración. Compromiso de 1-3 ganglios linfáticos con propagación macroscópica. No hay metástasis
 - T1a a T4a, N2c, M0: cualquier Breslow, sin ulceración. Metástasis en tránsito. Sin metástasis distantes.
- IIIC: Se aplica uno de los siguientes:
- T1b a T4b, N1b o N2b, M0: cualquier Breslow, con ulceración. Compromiso de 1-3 ganglios linfáticos con propagación macroscópica. No hay metástasis
 - T1b a T4b, N2c, M0: cualquier Breslow, con ulceración. Metástasis en tránsito. Sin metástasis distantes.
 - Cualquier T, N3, M0: cualquier Breslow, con o sin ulceración. Compromiso 4 o más ganglios, con propagación macroscópica. Metástasis en tránsito. Sin metástasis distantes.
- IV: Cualquier T, cualquier N, M1(a, b, o c): cualquier grosor, compromiso ganglionar o no, con metástasis distantes

5. CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO

5.1. Sitio de investigación

El archivo del investigador reposará en la oficina del Grupo de Dermatología, en el segundo piso del edificio de consulta externa. La consulta de pacientes será realizada en los consultorios propios de dermatología oncológica.

5.2. Manejo de sustancias o especímenes biológicos

Este estudio no contempla el uso de sustancias o especímenes biológicos.

5.3. Archivo de datos y sistematización

La información correspondiente de los pacientes y del estudio será administrada en un archivo físico en donde se almacenarán (en orden de ingreso): a) los consentimientos informados, b) las encuestas c) datos generales de los participantes y d) los documentos administrativos. El Coordinador operativo será el responsable de recopilar, almacenar y administrar la información previamente descrita bajo las condiciones de seguridad necesarias para evitar la pérdida, daño o hurto de la misma. Si por algún motivo se requiere realizar revisión de la información por parte de los investigadores o entes de control, se elaborarán actas de entrega y recibo de la misma.

El registro de la investigación se realizará en la plataforma xRPM del programa SAP del Instituto Nacional de Cancerología. Tendrán acceso a este archivo de forma diferencial el investigador principal (IP) y los co-investigadores que el IP autorice, él (la) coordinador(a) del estudio y el personal de monitoria acorde con los procedimientos legales, previa firma de acuerdos y compromisos de confidencialidad y de manejo apropiado de los datos. Todos los seguimientos relacionados con la seguridad de los pacientes en el estudio estarán supervisados por el Comité de Ética Institucional y estarán a cargo de los investigadores de forma directa.

Los datos que serán utilizados para el análisis de la información serán digitados por el coordinador operativo y, verificado independientemente por un digitador contratado para ello, con el fin de eliminar sesgos de digitación. La información magnética será almacenada con una copia de seguridad en el computador de la investigación

Se utilizará el siguiente software para la digitación, análisis de datos y posterior elaboración del documento: a) STATA Versión 11.0, b) Microsoft Word 2007 y c) Microsoft Excel 2007.

5.4. Consideraciones éticas

Esta investigación cumple con lo establecido en la Resolución 8430 de 1993 (Oct. 4) y de acuerdo con su artículo 11 se clasifica en la categoría b (riesgo ético mínimo). Asimismo, adopta las normas de Buena Prácticas Clínicas (BPC) que tienen dimensiones internacionales de calidad científica y ética, que están reflejadas en el diseño, realización, registro y redacción. Además se ajusta a la declaración de Helsinki y a las pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).

Se administrará el consentimiento (previamente aprobado por el Comité de Ética) informado a cada paciente preseleccionado, previo a la recolección de los datos que se anexa a este protocolo. Se permitirá acceso ilimitado a la información por el Comité de Ética Institucional en cualquier momento.

En el consentimiento informado se comunicará a los pacientes que los resultados del estudio serán publicados en revistas científicas de circulación nacional o internacional, y que su identidad se mantendrá en la confidencialidad. Toda la información será administrada respetando su integridad y confidencialidad, y garantizando la adherencia a las normas de manejo de historia clínica vigentes.

Los investigadores de este estudio declaran que no existe ningún conflicto de interés relacionado con el mismo.

5.5. Seguridad

Esta investigación no genera ningún tipo de riesgo mental o cognitivo a los participantes. Cualquier evento adverso relacionado con la investigación que se presentase en algún paciente, será objeto de notificación al Comité de Ética Institucional y de análisis de causas y sus correcciones por los investigadores.

5.6. Consideraciones ambientales

Este estudio no implica algún riesgo ecológico o ambiental.

5.7. Confidencialidad

La información estará bajo la protección exclusiva de los investigadores, los cuales tendrán la responsabilidad de su almacenamiento y custodia. El archivo del investigador se ubicará en la oficina del investigador principal. Todos los registros serán codificados para maximizar la protección de la identidad de los pacientes de acuerdo a las normas establecidas por buenas prácticas clínicas.

La consulta de la historia clínica y los sistemas de información administrativos serán habilitados en un único computador bajo el uso codificado por el personal a cargo de la captura de información.

5.8. Aseguramiento y control de la calidad

Esta investigación será regulada y estará bajo el seguimiento del sistema de monitoria del Instituto Nacional de Cancerología. Dado que es una investigación en la que incluye seguimiento a pacientes, se contará con un coordinador operativo quien será el encargado de preparar el sitio de investigación, preseleccionar los sujetos de interés, verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión, aplicar los consentimientos informados, coordinar las actividades de recolección de datos con los expertos técnicos, organizar y archivar la información recolectada, custodiar el archivo del investigador, entre otros.

El equipo investigador realizará reuniones con el fin de evaluar el estado de la investigación en cualquiera de sus fases y desarrollar estrategias que permitan cumplir el objetivo del estudio.

6. RESULTADOS/PRODUCTOS ESPERADOS

A continuación se presentan los resultados/productos esperados distribuidos en tres categorías:

6.1. Relacionados con la generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos tecnológicos

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Artículo de Investigación, publicado en la Revista Colombiana de Cancerología	1 de artículos de investigación	<ul style="list-style-type: none"> • Comunidad científico-académica relacionada con el tema en el ámbito nacional • Instituciones de salud que realizan el diagnóstico de esta patología.
Artículo publicado en otros medios	1 de artículos de difusión nacional 2 artículos de difusión internacional	<ul style="list-style-type: none"> • Comunidad científico-académica relacionada con el tema en el ámbito nacional • Instituciones de salud que realizan el diagnóstico de esta patología.

6.2. Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica nacional:

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Formación de recurso humano a nivel de posgrado.	1 sub-especialista en cirugía oncológica	<ul style="list-style-type: none"> • Instituto Nacional de Cancerología • Universidad Militar Nueva Granada.

6.3. Dirigidos a la apropiación social del conocimiento:

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Ponencias en eventos científicos relacionados con dermatología oncológica.	2 ponencias	<ul style="list-style-type: none"> • Investigadores en la temática • Sociedades científicas relacionadas con dermatología, oncología o

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
		tejidos blandos <ul style="list-style-type: none"> • Instituciones de Salud que realicen actividades en dermatología oncológica • Universidades públicas y privadas

7. IMPACTO ESPERADO A PARTIR DEL USO DE LOS RESULTADOS:

Impacto esperado	Plazo (años) después de finalizado el proyecto: corto (1-4), mediano (5-9), largo (10 o más)	Indicador verificable	Supuestos
Científicos	Corto plazo	Publicación	Publicación en revista nacional de resultados
Científicos	Mediano plazo	Publicación	Publicación en revista internacional de resultados

8.RESULTADOS/PRODUCTOS OBTENIDOS PARCIALES

8.1. Resultados Esperados: Para 36 meses se espera reclutar 168 casos y 336 controles, para un total 504 pacientes, con una tasa de reclutamiento de 50-70 casos por 12 meses.

8.2. Resultados Obtenidos:Se dio acta de inicio del proyecto por el comité de ética, el 24 de Diciembre del 2014, se inicio la recolección de los pacientes el 1 de enero del 2015, se han recolectado doscientos once pacientes (211) , ciento veinte(120) con melanoma y noventa y un (91) controles, digitados a la base de datos electronica cuarenta y seis (46), ver actas 006 del 24 de diciembre de 2015 y abril de 2016. De este grupo se han excluido veintinueve pacientes(29) que no cumplían los criterios de inclusión(ej patología definitiva no era melanoma lentiginoso acral(MLA), o el paciente tenia historia previa de MLA, no era primera vez, etc). Del sistema SAP del INC se identificaron manualmente los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión,se identificaron los nombres , apellidos,teléfonos, numero de historia clínica y patologia de los pacientes candidatos al estudio, a dichos pacientes se les llamo telefónicamente para explicarles e invitarlos al estudio, se agendo una cita donde se les realizo consulta dermatológica en el INC y se les diligencio el formato de recolección de datos del estudio con las características demográficas, clínicas, factores de riesgo e histopatológicas .Se cumplieron actividades de monitoria del proyecto con asesoría de investigador principal y monitores de investigación, ver actas. En las actas se explico :Que las dificultades administrativas , operativas del proyecto son basadas principalmente en la búsqueda manual de historias, el coordinador del proyecto tiene que buscar dia por dia de las consultas de dermatología y tejidos blandos que pacientes fueron atendidos con los diagnosticos del estudio, luego verificar que cumplieran con los criterios de inclusión , para proceder a contactar telefónicamente cada paciente para explicarles detalladamente en que consistía el estudio, algunos aceptaban , otros mencionaban que no eran residentes en Bogota y les quedaba difícil el transporte y asi agendar una cita con los interesados ,de estos potencialmente interesados , una importante cantidad no cumplia las citas , por ser un trabajo de investigación y una consulta medica donde obtiene un beneficio personal el paciente.

La falta de personal auxiliar de investigación que ayude en la identificación de los pacientes ,recolección de la información en papel y posteriormente subirlos al sistema, todo el proceso era realizado por el coordinador del proyecto(Dr. Juan Pablo Florez) a excepción de la consulta Dermatologica que presto apoyo en el examen dermatológico de los pacientes.

Se sugiere una plataforma de investigación que facilite la identificación de pacientes en el sistema , para no hacerlo de forma manual en el sistema y de contratación de personal auxiliar que facilite los procesos operativos , previamente mencionados ,que faciliten una mayor recolección de pacientes.

El trabajo continua con el Dr Julian Andres Meza , como nuevo coordinador , ver acta 002 de abril 2016 , se entregan formularios y se hace inducción del procedimiento.

Número de anexos relacionados: 1. Actas de avance. 2.articulos originales de

publicación 3. acta de empalme con fellow que continua la investigación.

Observaciones: Se realizaron al tiempo otros dos (2) trabajos que fueron aceptados para publicación, melanoma lentiginoso acral , experiencia del INC 2003-2006 publicado en la revista Argentina de Dermatologia vol 1 mayo 2016, y otro aceptado con correcciones menores del idioma en el Journal Europeo de Dermatologia y venereología, Survival of Acral lentiginous melanoma in Colombia. junio 2016.

9.CUMPLIMIENTO DE PRODUCTOS ESPERADOS

En los siguientes cuadros se relacionan los productos a los que se comprometieron los investigadores en el proyecto con su indicador verificable (referencias de los artículos, libros, capítulos de libro, patente, tesis, etc.).

9.1. Productos relacionados con la generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos tecnológicos

Producto esperado: Artículo de investigación publicado en revista Colombiana de cancerología u otros medios.
Producto Obtenidos: Estudio en fase de recolección de datos .Fueron aceptados para publicación internacional 2 artículos acerca del tema , melanoma lentiginoso acral , experiencia del INC 2003-2006 publicado en la revista Argentina de Dermatología vol 1 mayo 2016, y otro aceptado con correcciones menores del idioma en el Journal Europeo de Dermatología y venereología, Survival of Acral lentiginous melanoma in Colombia. junio 2016.
Indicador verificable del producto: Dos Artículo de investigación aceptados para publicación
Número de anexos relacionados: Cartas de aceptación de los artículos mencionados por la revista Argentina de Dermatología y del Journal Europeo de Dermatología y venereología.
Observaciones:

9.2. Productos conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica nacional

Producto esperado: Formacion de recurso humano a nivel de posgrado.
Producto Obtenidos: Aspirante a grado de subespecialista en cirugía Oncologica.
Indicador verificable del producto: Aspirante a grado de subespecialista en cirugía Oncologica.
Número de anexos relacionados:-
Observaciones:

9.3. Dirigidos a la apropiación social del conocimiento

Producto esperado:ponencias en eventos científicos
Producto Obtenidos: debido a que esta en fase de reclutamiento no se ha hecho publico los resultados en eventos científicos.Se presentaron los datos de la experiencia del manejo del melanoma lentiginoso acral al grupo de dermatología, subdirección de investigación , dra De vries, Dr Duarte, Dr. Rueda, Dr Alvaro Acosta, unidad de análisis estadístico, Ximena Meneses, Dr Hector Guillermo Lopez,Dr. Julian Meza,Dr. Juan Sebastian Castillo.
Indicador verificable del producto : ver firmas de autores
Número de anexos relacionados: -

Observaciones: en fase de reclutamiento.

Si el proyecto obtuvo otros productos no planificados también deben ser incluidos.

Otros productos: publicación de 2 artículos de investigación.

Producto Obtenidos: publicación de 2 artículos de investigación.

Indicador verificable del producto Se realizaron al tiempo otros dos (2) trabajos que fueron aceptados para publicación, melanoma lentiginoso acral , experiencia del INC 2003-2006 publicado en la revista Argentina de Dermatología vol 1 mayo 2016, y otro aceptado con correcciones menores del idioma en el Journal Europeo de Dermatología y venereología, Survival of Acral lentiginous melanoma in Colombia. junio 2016.

Número de anexos relacionados: ver cartas de aceptación.

Observaciones:

10. DESCRIPCIÓN DEL IMPACTO ACTUAL O POTENCIAL DE LOS RESULTADOS DEL PROYECTO

El trabajo de investigación, Factores de riesgo para Melanoma lentiginoso Acral, estudio de casos y controles en población Colombiana, es el primer estudio en Colombia y a nivel mundial, por la baja prevalencia de MLA en otros países, que identificara los factores de riesgo del melanoma lentiginoso acral, que históricamente han sido extrapolados de otros tipos de melanoma, de alta exposición solar, pero el MLA por tener la característica de acral, de presentarse en extremidades y en sitios de poca exposición solar hacen discutibles esos factores de riesgo extrapolados. Dara a conocer al mundo los verdaderos factores de riesgo, propios y no extrapolados de otras patologías, identificara las características demográficas, clínicas de estos pacientes y dara base a otros estudios como la supervivencia de los mencionados pacientes, la experiencia clínica en el manejo de ellos, tasa de amputación y de conservación de extremidades.

Basados en estudios previos de los autores (Duarte, Florez) donde se da a conocer que en Colombia, el melanoma lentiginoso acral, es mas frecuente en hombres, en extremidades, sitios acrales, preferente dedos pulgar y hallux, regiones plantar y palmar, que el 33% se presentaron estadios avanzados EIII Y IV, mostrando que los pacientes se presentan en estadios avanzados, ya sea por la agresividad del tumor o por presentarse los pacientes en casos avanzados, lo cual puede ser explicado por varias variables: demora del sistema de salud para identificarlos y remitirlos a centros especializados, dificultad para reconocer este tipo de cáncer, por presentarse en sitios acrales (plantas de los pies, interdigital) tanto para el paciente como para los médicos generales, lo cual podría mejorarse con educación a la población general, médicos de atención primaria para una adecuada identificación y remisión a centros especializados. Si identificamos los factores de riesgo del MLA, se podrá prevenirlo y tratarlo de una forma mas temprana, se crearan campanas educativas mas acertadas para el tratamiento de esta patología y un beneficio directo para la comunidad.

11. ASPECTOS OPERATIVOS, ADMINISTRATIVOS Y FINANCIEROS DEL PROYECTO

Las dificultades administrativas, operativas del proyecto son basadas principalmente en la búsqueda manual de historias, falta de personal auxiliar de investigación que ayude en la recolección de los pacientes.

Se sugiere una plataforma de investigación que facilite la identificación de pacientes en el sistema, para no hacerlo de forma manual en el sistema y de contratación de personal experto para manejar estos sistemas.

12. REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Cancerología. Incidencia Estimada y Mortalidad Por Cáncer en Colombia 2002-2006. Disponible en: <http://www.cancer.gov.co/>
2. Pardo C, Cendales R .Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia , 2007-2011.Bogotá,Instituto Nacional de Cancerología, 2015, (1):148.
3. Bradford P, Goldstein A, McMaster M, Tucker M. Acral Lentiginous Melanoma: Incidence and Survival Patterns in the United States, 1986-2005. Arch Dermatol. 2009 April ; 145(4): 427–434
4. Soudry E, Gutman H, Feinsmesser M, Gutman R, Schachter J. “Gloves-and-Socks” Melanoma: Does Histology Make a Difference? Dermatol Surg 2008;34:1372–1378
5. Acosta A, Fierro E, Velásquez V, Rueda X. Melanoma: patogénesis, clínica e histopatología. Rev Asoc Col Dermatol. 2009; 17(2) : 87- 108
6. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand. The Cancer Council Australia/Australian Cancer Network/Ministry of Health, 2008
7. 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 2005; 41(1):45–60
8. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. Eur J Cancer 2005; 41(14):2040–2059
9. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. Eur J Cancer 2005; 41(1):28–44
10. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Storm H. Cancer Incidence in Five Continents, Vol I to VIII. IARC CancerBase No. 7 <<http://www-dep.iarc.fr/>> accessed 17th November 2007. 2005
11. Rawlings, A. V. (2006), Ethnic skin types: are there differences in skin structure and function?. International Journal of Cosmetic Science, 28: 79–93
12. United States Census Bureau. [<http://www.census.gov/>] United States Census Bureau. [acceso 30 de marzo de 2015]. Disponible en <http://www.census.gov/population/race/>
13. Peck PM. Acral Lentiginous Melanoma. Clin Lab Med 2011; (31): 281-288
14. Laurin M. Common Skin Cancers in Older adults. Clin Geriatr Med 29 (2013) 361-372.
15. Carlos BA. Cotait MF. Melanoma en Manual de Oncología Clínica de Brasil. Ed. Dendrix. 2013. Cap. IX. 509-536
16. Feig B, Ching D. Melanoma in The MD Anderson Surgical Oncology Handbook. Fifth edition. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2012. 85-151.

17. Bradford PT. et al. Acral Lentiginous Melanoma Incidence and Survival Patterns in the United States, 1986-2005. *Arch Dermatol.* 2009;145(4):427-434.
18. Wong TY, Ohara K, Kawashima M, Sober AJ, Nogita T, Mihm MC. Acral lentiginous melanoma (including in situ melanoma) arising in association with naevocellular naevi. *Melanoma Research* 1996; 6: 241-246
19. Scroggins CR, Ross MI, Reintgen DS, et al. Gender-Related Differences in Outcome for Melanoma Patients. *Annals of Surgery* 2006;243:693–700
20. Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, et al. Age and Gender are Significant Independent Predictors of Survival in Primary Cutaneous Melanoma. *Cancer* 2008;112:1795–1804
21. Phan A, Touzet S, Dalle S, Ronger-Salve S, Balme B, Thomas L. Acral Lentiginous Melanoma: a clinicoprognostic study of 126 cases. *British Journal of Dermatology* 2006;155:561–569
22. Coleman WP, Philip RL, Reed RR, Krentz ET. Acral Lentiginous Melanoma. *Arch Dermatol* 1980;116:773–776
23. Cormier JN, Xing Y, Ding M, et al. Ethnic Differences Among Patients with Cutaneous Melanoma. *Arch Internal Medicine* 2006;166:1907–1914
24. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 353:2135,2005.
25. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4340–6.
26. Viros A, Fridlyand J, Bauer J, et al. Improving Melanoma Classification by Integrating Genetic and Morphologic Features. *PLoS Medicine* 2008;5:e120
27. Woodman S, Davies M, Targeting KIT in melanoma: A paradigm of molecular medicine and targeted therapeutics. *Biochemical Pharmacology* 80 (2010) 568–574.

14. PRESUPUESTO

14.1. Presupuesto total de la propuesta por fuentes de financiación y periodos de tiempo

CONCEPTOS PRESUPUESTALES	FUENTES DE FINANCIACIÓN								TOTAL
	INVERSION NACION				FUNCIONAMIENTO				
	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	TOTAL	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	TOTAL	
Talento humano	\$ 18.611.414	\$ 23.227.044	\$ 24.156.126	\$ 65.994.584	\$ 65.753.643	\$ 68.383.789	\$ 71.119.140	\$ 205.256.572	\$ 271.251.156
Servicios técnicos	\$ -	\$ 1.111.768	\$ 1.156.239	\$ 2.268.007				\$ -	\$ 2.268.007
Compra de equipos	\$ 2.500.000	\$ -	\$ -	\$ 2.500.000				\$ -	\$ 2.500.000
Equipos de uso propio				\$ -	\$ 3.869.600	\$ 4.024.384	\$ 4.185.359	\$ 12.079.343	\$ 12.079.343
Materiales y suministros	\$ 480.000	\$ 499.200	\$ 519.168	\$ 1.498.368				\$ -	\$ 1.498.368
Comunicaciones y transporte				\$ -				\$ -	\$ -
Impresos y publicaciones	\$ -	\$ 8.000.000	\$ 10.000.000	\$ 18.000.000				\$ -	\$ 18.000.000
Viáticos y gastos de viaje				\$ -				\$ -	\$ -
Gastos operacionales				\$ -				\$ -	\$ -
Arrendamiento de bienes muebles				\$ -				\$ -	\$ -
Gastos administrativos				\$ -	\$ 12.820.000	\$ 13.332.800	\$ 13.866.112	\$ 40.018.912	\$ 40.018.912
TOTAL	\$ 21.591.414	\$ 32.838.012	\$ 35.831.533	\$ 90.260.958	\$ 82.443.243	\$ 85.740.973	\$ 89.170.612	\$ 257.354.828	\$ 347.615.786

14.2. Descripción del concepto presupuestal Talento humano:

Cargo y Rol en el proyecto	Tipo de Vinculación	Dedicación (horas/mes)	Nº meses	Valor Costo x hora	FUENTES DE FINANCIACIÓN								TOTAL
					INVERSION NACION				FUNCIONAMIENTO				
					AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	TOTAL	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	TOTAL	
Profesional Especializado 2120-22 / Investigador Principal	Planta	20	36	\$ 34.199				\$ -	\$ 8.536.135	\$ 8.877.580	\$ 9.232.683	\$ 26.646.398	\$ 26.646.398
Profesional Especializado 2120-22 / Co-Investigador	Planta	20	36	\$ 34.199				\$ -	\$ 8.536.135	\$ 8.877.580	\$ 9.232.683	\$ 26.646.398	\$ 26.646.398
Profesional Especializado 2120-22 / Co-Investigador	Planta	20	36	\$ 34.199				\$ -	\$ 8.536.135	\$ 8.877.580	\$ 9.232.683	\$ 26.646.398	\$ 26.646.398
Profesional Especializado 2120-22 / Co-Investigador	Planta	20	36	\$ 34.199				\$ -	\$ 8.536.135	\$ 8.877.580	\$ 9.232.683	\$ 26.646.398	\$ 26.646.398
Profesional Especializado 2120-22 / Co-Investigador	Planta	20	36	\$ 34.199				\$ -	\$ 8.536.135	\$ 8.877.580	\$ 9.232.683	\$ 26.646.398	\$ 26.646.398
Profesional Especializado 2120-22 / Co-Investigador	Planta	20	36	\$ 34.199				\$ -	\$ 8.536.135	\$ 8.877.580	\$ 9.232.683	\$ 26.646.398	\$ 26.646.398
Profesional Especializado 2120-22 / Co-Investigador	Planta	20	36	\$ 34.199				\$ -	\$ 8.536.135	\$ 8.877.580	\$ 9.232.683	\$ 26.646.398	\$ 26.646.398
Profesional Especializado I/ Asistente administrativa	Planta	20	36	\$ 24.041				\$ -	\$ 6.000.700	\$ 6.240.728	\$ 6.490.357	\$ 18.731.785	\$ 18.731.785
Profesional Universitario V/ Coordinador operativo	Prestación de servicios	192	32	\$ 9.321	\$ 18.611.414	\$ 23.227.044	\$ 24.156.126	\$ 65.994.584				\$ -	\$ 65.994.584
					\$ 18.611.414	\$ 23.227.044	\$ 24.156.126	\$ 65.994.584	\$ 65.753.643	\$ 68.383.789	\$ 71.119.140	\$ 205.256.572	\$ 271.251.156

14.3. Descripción del concepto presupuestal Servicios técnicos:

Servicios técnicos	Justificación	FUENTES DE FINANCIACIÓN								TOTAL	
		INVERSION NACION				FUNCIONAMIENTO					
		AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	TOTAL	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	TOTAL		
Digitación de la información del estudio	Esta actividad se requiere para el posterior análisis de la información. Redigitación para comprobar calidad de la digitación de los datos	\$ -	\$ 1.111.768	\$ 1.156.239	\$ 2.268.007					\$ -	\$ 2.268.007
		\$ -	\$ 1.111.768	\$ 1.156.239	\$ 2.268.007	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 2.268.007

14.4. Descripción del concepto presupuestal Impresos y publicaciones:

Impresos y publicaciones	Justificación	FUENTES DE FINANCIACIÓN								TOTAL	
		INVERSION NACION				FUNCIONAMIENTO					
		AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	TOTAL	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	TOTAL		
Traducción de la publicación a someter	Traducción del artículo	\$ -	\$ 3.000.000	\$ 3.000.000	\$ 6.000.000					\$ -	\$ 6.000.000
Sometimiento artículo revista	Publicación externa de los resultados de la investigación	\$ -	\$ 5.000.000	\$ 7.000.000	\$ 12.000.000					\$ -	\$ 12.000.000
					\$ -					\$ -	\$ -
					\$ -					\$ -	\$ -
					\$ -					\$ -	\$ -
		\$ -	\$ 8.000.000	\$ 10.000.000	\$ 18.000.000	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 18.000.000

15. PUBLICACIONES

15. 1. Melanoma acral lentiginoso (MAL): Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, 2003-2006

Acral Lentiginous melanoma (ALM): The Experience of the National Cancer Institute of Colombia, 2003-2006

C A Duarte¹, H G López², J S Castillo³, A A de Haart⁴, X Rueda⁴, J P Flórez², Y E de Vries⁵

1. Grupo de Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, D.C. Colombia.
2. Especialistas en entrenamiento. Grupo de Cirugía Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, D.C. Colombia.
3. Grupo de Investigación Clínica. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, D.C. Colombia.
4. Grupo de Dermatología Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, D.C. Colombia.
5. Directora área de investigación. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, D.C. Colombia.

Información de contacto: Dr. Carlos Alfonso Duarte, duarte10.carlos@gmail.com
Instituto Nacional de Cancerología. Calle 1 # 9-85 Bogotá, D.C. Colombia.

ABSTRACT

Introduction: Acral lentiginous melanoma (ALM) is a variation of malignant melanoma which frequently occurs in Latin America; in developed countries it accounts for 2%-8% of all melanoma types; in Colombia, 15% of all melanoma cases are classified as ALM.

The aim of this study is to describe the epidemiological, clinical and histopathological characteristics of acral lentiginous melanoma patients treated at the National Cancer Institute of Colombia (NCI) during the years 2003-2006. This is the first descriptive report carried out on ALM in our country, and is among the few conducted in the world.

Methods: An observational, retrospective study compiled the clinical and epidemiological characteristics of all acral lentiginous melanoma patients treated at the National Cancer Institute of Colombia during the years 2003-2006.

Results: ALM patients accounted for 25% of all melanoma cases treated at the National Cancer Institute. A total of 93 patients were treated over the course of the study, 78 of whom underwent surgery. Advanced cases (Stages III and IV) made up 33% (n=31) of the total; among tumor antecedents, trauma at lesion site came to 11.8% (n=11).

Non-solar exposure as a risk factor was reported in 64.5% (n=60) of patients; three patients (3.4%) had immediate family history of melanoma. Lower limb involvement prevailed, 88.1% (n=82) of which toes and soles of the feet were the most frequent sites, 94% (n=77). Three quarters (75%) of the 59 patients who underwent surgery received sentinel lymph node surgery. Other treatments included: adjuvant therapy with interferon-alpha in 14 (18%) patients, chemotherapy in 8 patients (10.2%), radiotherapy in 18 patients (23%), surgery plus chemotherapy in 8 patients (10.2%), surgery plus radiotherapy in 18 patients (23%), and surgery plus chemotherapy plus radiotherapy in 3 patients (3.8%).

Conclusion: This study describes the epidemiological characteristics of ALM in Colombia and provides a reference for the local study of this frequent melanoma variation in our population.

RESUMEN

Introducción: El melanoma acral lentiginoso (MAL) es una variante de melanoma maligno frecuente en nuestro medio, de predominio en las manos, pies y aparato ungueal. En Colombia representa cerca del 15% de los casos de melanomas.

El objetivo de este estudio es describir las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de los pacientes con melanoma acral lentiginoso atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC) durante el periodo 2003-2006. Este es el primer reporte descriptivo de esta condición en nuestro país y de los pocos a nivel mundial.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo, que resume las características clínicas y epidemiológicas de todos los pacientes con MAL diagnosticados en el INC, entre 2003 y 2006.

Resultados: Los pacientes con MAL constituyen en el INC el 25% de los casos de melanoma. Un total de 93 pacientes fueron atendidos en el INC durante el periodo de estudio, de los cuales 78 recibieron manejo quirúrgico. El porcentaje de casos avanzados (Estadios III y IV) 33%(n=31). Entre los antecedentes se registraron, el antecedente de trauma previo en el sitio de la lesión en 11 (11.8%).

La mayoría (N=60 64.5%) de los pacientes no tuvieron antecedentes de exposición solar como factor de riesgo. Tres pacientes (3.4%) registraron historia familiar de melanoma, familiar de primer grado. El compromiso de miembros inferiores fue mayoritario (88.1%) n=82, siendo la región plantar y digital los sitios más frecuentes de presentación n=77 (94%). De los pacientes llevados a cirugía, en 59 (75%) pacientes se realizó ganglio centinela. Otras opciones terapéuticas empleadas fueron el tratamiento adyuvante con interferón alfa realizado en 14 pacientes (18%), la quimioterapia en 8 pacientes (10.2%), la radioterapia en 18 pacientes (23%), cirugía más quimioterapia en 8 pacientes (10.2. %), Cirugía más radioterapia en 18 pacientes (23%) y Cirugía, quimioterapia más radioterapia en 3 pacientes (3.8%).

Conclusión: El presente estudio describe las características epidemiológicas del MAL en Colombia y constituye punto de partida para el estudio local de esta variante del melanoma frecuente en nuestra población.

Palabras clave: Melanoma, melanoma acral lentiginoso, epidemiología

Key words: Melanoma, acral melanoma, epidemiology.

15.1.1. 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 muertes¹.

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 lentigo maligno (5%)².

Según estimaciones del Instituto Nacional de Cáncer 2011, en Colombia se registran alrededor de 1203 casos nuevos y 226 muertes por melanoma al año, con una tasa de incidencia ajustada por edad de 3.0/100.000 en hombres y 2.7/100.000 en mujeres.³

Durante el año 2010, el Instituto Nacional de Cancerología (INC), atendió 35 casos confirmados de MAL, lo que corresponde al 25% del total de casos de melanoma atendidos en la institución⁴.

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%), sin embargo la tasa de incidencia es comparable entre diversas poblaciones⁵. 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 ungueales⁶. 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}. En términos de 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}.

Se conoce muy poco acerca sobre la presentación y comportamiento clínico del melanoma lentiginoso acral en general y menos en nuestro medio. El presente estudio describe las características clínicas de los pacientes con MAL atendidos en

el INC entre 2003 y 2006.

15.1.2. MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes

Se realizó un estudio retrospectivo, incluyendo todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de melanoma acral lentiginoso confirmado por histología, atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología entre enero de 2003 y diciembre de 2006.

A partir de la información disponible en la historia clínica, registros de laboratorio y de cirugía, se recolectaron las características demográficas, histopatológicas y clínicas de todos los casos diagnosticados con MAL, usando un instrumento de captura diseñado para este estudio, diligenciado por uno de los investigadores (HGL). Entre las variables clínicas de interés se incluyeron las relacionadas con el diagnóstico y la estadificación de la enfermedad según TNM de la AJCC 2009¹¹, las alternativas de manejo empleadas y la evolución de los pacientes. Los potenciales factores de riesgo fueron registrados. Se definió antecedente de melanoma familiar como la presentación de melanoma en un familiar de primer grado. Se clasificaron las ocupaciones según la probabilidad de trauma, agricultura, mecánica, ornamentación y servicios generales fueron catalogadas como labores predispuestas al trauma y personal docente, profesionales de la salud, personal administrativo y trabajos comerciales en sitios cerrados como labores no predispuestas al trauma. Antecedentes de trauma en el sitio de la lesión fueron definidos como, trauma previo en el sitio de la lesión donde se desarrolló el MAL y sin historia de trauma, antecedentes reportados de exposición solar fueron determinados como exposición solar crónica (más de un año de exposición continua), intermitente (en determinados momentos del año) y sin antecedente de exposición solar. El número de nevus del paciente fue determinado por el número de nevus corporales, clasificados como uno o más nevus, o sin nevus.

Se consolidó la base de datos empleando un sistema de captura de información semiautomatizado con el software Teleform® (Cardiff Teleform, San Diego, California, United States).

Análisis

Se llevaron a cabo análisis descriptivos usando medidas de frecuencia absolutas y relativas para las variables cualitativas. En las variables cuantitativas se validó el supuesto de normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk y se procedió a resumirlas con medidas de tendencia central (promedio o mediana), acompañadas de medidas de dispersión (desviaciones estándar o rangos), según la normalidad de la distribución. Todos los análisis fueron realizados en Stata versión 11.2® (StataCorp LP, College Station, Texas, United States).

15.1.3. RESULTADOS

Un total de 93 pacientes con MAL fueron tratados entre enero del 2003 y diciembre del 2006. Este grupo de pacientes estaba integrado en su mayoría por hombres n=59 (63.4%), con una mediana de edad de 63 años (rango 29-96 a). Entre los antecedentes de interés, la frecuencia de exposición solar intermitente fue de 21.5 (n=20) pacientes y crónica en 13.9%(n=13). El 76.3% de los pacientes no tenía nevus al examen clínico (n=71). Un 94,6%(n=88) 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 (11.8%) y la exposición a una ocupación relacionada con trauma fue reportada por 27 pacientes (29%). (Tabla 1)

Las características clínicas e histopatológicas de los casos se resumen en la (Tabla 2) Los miembros inferiores fueron los más comprometidos en 82 pacientes (88%), la localización en la planta de los pies y digital se presentó en 77 de los casos (94%). De los 11 melanomas localizados en miembros superiores la localización más frecuente fue el lecho ungueal 63.6% (n=7). 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 avanzados III (26.8%) (n=25) y IV (6.4%) (n=6) se registró en la serie. En los hallazgos histopatológicos, 46 (49.4%) pacientes presentaron un índice de Breslow superior a 2.1 mm y 39 (42%) tenían ulceración.

En la tabla 3 se detalla el esquema terapéutico recibido por los pacientes. En 78 (83.8%) pacientes el tratamiento inicial de la patología fue quirúrgico, siendo la resección local ampliada la técnica quirúrgica más empleada (n=48, 51.6%), seguido de la amputación la cual se practicó en 30 (32.2%) pacientes. El mapeo linfático con ganglio centinela se realizó en 59 pacientes (75.6%). Otras terapias empleadas en este grupo fueron radioterapia en 18 casos (23%), interferón alfa en 14 pacientes (17.9%), quimioterapia en 8 pacientes (10.2%), cirugía más radioterapia en 18 casos (23%), cirugía más quimioterapia en 8 pacientes (10.2%), cuando el manejo incluyó radioterapia la modalidad más usada fue cobaltoterapia (61.1%), y con intención curativa en 10 pacientes (55.5%). En los casos que recibieron quimioterapia el esquema DTIC fue el estándar de manejo.

De los 93 pacientes, un total de 78 fueron manejados en la institución (Tabla 3).

15.1.4. DISCUSIÓN

Se encuentra en este estudio retrospectivo, una frecuencia de casos de MAL importante con respecto al global de casos de melanoma atendidos en la institución. Un tercio de los pacientes tenía un estadio avanzado.

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, lo cual puede ser causado por tratarse de una serie de casos de un hospital de referencia, es posible que los MAL, como los otros melanomas, sean más agresivos en hombres ¹³, lo cual puede ser la causa para remitir los pacientes (en su mayoría hombres) al INC.

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 ^{6,14}. De los dedos más comprometidos, el pulgar y el Hallux, son los más comprometidos en las extremidades con una frecuencia del 65 % (n= 21), similar a lo referido por Durbec et al ¹⁵, con una frecuencia en dichos sitios del 74%. Dicho fenómeno, la predilección del MAL por su localización en el pulgar y hallux, es explicado por la mayor cantidad de melanocitos en esos sitios, lo cual hace difícil valorar el peso del trauma como factor etiológico.

Dentro de los factores etiológicos potenciales, el 11% de los sujetos registraban el antecedente de traumatismo en el sitio de la lesión, concuerda con lo referido en la literatura, de antecedente del 9% de trauma al inicio de la lesión (8). Los factores etiológicos del MAL probablemente difieren de los melanomas cutáneos que se presentan en otras localizaciones anatómicas. En áreas del cuerpo expuestas a altas dosis de radiación solar como cabeza y cuello, la exposición solar tiene un OR 3.67 95% IC (1.09-12.4) ¹⁶. 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 con una frecuencia (13.7%), consistente a lo que han sugerido otros estudios ¹⁷. 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 auto reporte y registro de la información clínica.

En un anterior serie de 281 casos en USA ¹⁸, 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 ^{19,20}. 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. La tasa elevada de estadios avanzados son probablemente debidos a la detección tardía de la enfermedad ²¹, en parte a la rareza de esta patología. Un 42% de los pacientes con MAL son subdiagnosticados por el médico de atención primaria ²², entre los diagnósticos diferenciales deben descartarse: hematoma subungueal, paroniquia, onicomiosis nigricans y debe realizarse a través de una biopsia incisional que incluya tanto la zona central del tumor como la periférica.

El tratamiento del melanoma es fundamentalmente quirúrgico, tanto para la lesión primaria como para el compromiso ganglionar ^{23,24}. Se realizó linfadenectomía regional por ganglio centinela positivo en 22 pacientes (27.8%) y por compromiso ganglionar clínico evidente en 14 pacientes (17.7%). El mapeo linfático con la técnica de ganglio centinela, evita linfadenectomías innecesarias ^{25,26}.

Este subtipo de melanoma parece tener características genéticas y moleculares que puede derivar en el uso de terapias dirigidas (Targeted Cancer Therapies) La frecuencia de mutaciones BRAF en MAL varió entre el 9,5 y 23%, nRAS entre el 0 y 47,9% de los casos y la mutación del gen cKIT se presenta en 11-13% de los MAL. La expresión de cKIT (analizado por Inmumohistoquímica, usando anticuerpo cd117) fue observado en el 75-83% de pacientes de MAL. ^{27, 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 quinazas 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 ³⁰. Al momento de la atención de los casos incluidos la terapia con Dacarbazina fue la opción de quimioterapia predominante ^{31,32}.

Este reporte ofrece información sobre la presentación de esta variedad de melanoma en nuestro medio y la frecuencia relativa diferencial de esta patología con respecto a países desarrollados en latitudes alejadas de la línea ecuatorial. Existe poca información sobre la etiología y pronóstico del MAL, así como sobre la efectividad de las estrategias quirúrgicas y médicas para su manejo, en especial en estadios avanzados. Se están desarrollando estudios prospectivos y retrospectivos en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia con el fin de conocer mejor el comportamiento biológico de este tipo de tumor.

15.1.5. 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, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011, primera edición .Bogotá D.C.Instituto Nacional de Cancerología, 2015, V, 1 p 148.
- 4) Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico 2010. Disponible en:<http://incancerologia.gov.co>. Consultado el 22 de Noviembre 2015.
- 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 clinic prognostic study of 126 cases. *Br J Dermatol* 2006; 155: 561-9.
- 7) Nagore E, Pereda C. Botella-Estrada R, Acral lentiginous melanoma presents 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) Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML, Tucker MA. Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in The United States, 1986–2005. *Arch Dermatology.* 2009; 145:427–34.
- 10) 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.
- 11) Balch M.C, Final versión of 2009 AJCC melanoma Staging and classification. *J Clin Oncol* 2009 , 27: 6199-6206
- 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) Joose A , De vries E , Eckel R , Gender differences in melanoma survival : Female patients have a decreased risk of metastasis , *Journal of Investigative Dermatology* (2011) **131**, 719–726
- 14) 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.
- 15) 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
- 16) Whiteman D , Stickley M , Anatomic site , sun exposure and risk of melanoma cutaneous, *J Clin Oncol* 2006 , 24 : 3172-3177

- 17) O'Leary JA, Berend KR, Johnson JL, Levin LS, Seigler HF. Subungual melanoma: a review of 93 cases with identification of prognostic variables. *Clin Orthop Relat Res.* 2000 ;(378):206–12.
- 18) Bello DM, Chou JF, Panageas KS, Brady MS, Coit D, Carvajal RD, et al. Prognosis of Acral Melanoma: A Series of 281 Patients. *Ann Surg Oncol* 2013
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) Pollack LA, Li J, Berkowitz Z, Weir HK, Wu XC, Ajani UA, et al. Melanoma survival in The United States, 1992 to 2005. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(5 Suppl 1):578-86,
- 22) Papachristou DN, Fortner JG. Melanoma arising under the nail. *J Surg Oncol* 1982; 21:219-222.
- 23) Moehrle, M.; Metzger, S.; Schippert, W.; Garbe, C.; Rassner, G.; Breuninger, H.: "Functional" surgery in subungual melanoma. *Dermatol Surg* 2003; 29: 366-374.
- 24) 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.
- 25) Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, E lashoff R, Essner R. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 1307-17.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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
- 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, et al. Phase 3 study of docosahexaenoic acid-paclitaxel versus dacarbazine in patients with metastatic malignant melanoma. *Ann Oncol* 2011; 22(4):787-93.

15.1.6. TABLAS

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con melanoma acral atendidos en el INC durante 2003-2006 (n=93)

Características	n	%
Sexo		
Hombre	59	63.4
Mujer	34	36.5
Tipo de ocupación según probabilidad de trauma		
No implica trauma	61	65.5
Conlleva trauma	27	29.0
Sin profesión determinada	5	5.5
Ocupación		
Ama de casa	27	29.0
Agricultor	20	21.5
Trabajo de oficina*	18	19.3
Otros trabajos**	23	24.7
Sin profesión determinada	5	5.3
Nivel socioeconómico		
Estratos I y II	40	43.0
Estratos III y IV	37	39.7
Estratos V y VI	4	4.3
No se puede determinar	12	12.9
Nivel educativo		
Analfabetismo	12	12.9
Primaria incompleta	27	29.0
Primaria	21	22.5
Bachillerato incompleto	10	10.7
Bachillerato	11	11.8
Técnico / Profesional	9	9.6
No se puede determinar	3	3.2
Antecedente reportado de exposición solar		
Sin antecedente de exposición reportado	60	64.5
Exposición crónica	13	13.9
Exposición intermitente	20	21.5
Antecedente familiar de melanoma		
Historia familiar	3	3.4
No reporta historia familiar	88	94.6
No se puede determinar	2	2.0

Antecedente de trauma en el sitio de la lesión		
Sin historia de trauma	71	76.3
Trauma previo en sitio de la lesión	11	11.8
No se puede determinar	11	11.8
Nevus		
Sin nevus	71	76.3
1 o más nevus	22	23.6
Edad (mediana y rango)	63.1	29-96

* Incluye docentes, profesionales de la salud, personal administrativo y trabajos comerciales en sitios cerrados.

** Incluye profesiones en ambientes externos como conductores, policías, mensajeros y actividades de mecánica, ornamentación y carpintería

Tabla 2. Características clínicas del melanoma acral en pacientes atendidos en el INC durante 2003-2006 (n=93)

Características	N	%
Localización del melanoma		
<i>Miembros superiores</i>	11	11.8
Ungueal	7	
Digital	4	
Dedo 1 (Pulgar)	8	
Dedo 2 (Indice)	2	
Dedo 3 (Medio)	1	
<i>Miembros inferiores</i>	82	88.1
Plantar	61	
Digital	16	
Ungueal	5	
Dedo 1 (Grueso artejo)	13	
Dedo 2	3	
Dedo 3	4	
Dedo 4	1	
Estadio tumoral		
IA	8	8.6
IB	19	20.4
IIA	16	17.2
IIB	9	9.6
IIC	5	5.3
III	25	26.8
IV	6	6.4
No se dispone del estadio	5	5.3
Índice de Breslow		

In situ	0	0
<= 1 mm	12	12.9
1.1 - 2 mm	24	25.8
2.1 - 4 mm	32	34.4
>= 4.1 mm	14	15.0
No se puede determinar	11	11.8
Nivel de Clark		
II	7	7.5
III	29	31.1
IV	23	24.7
V	28	30.1
No se puede determinar	6	6.4
Ulceración		
No se puede determinar	4	4.3
Regresión		
No se puede determinar	30	32.2

* Clasificación TNM de la AJCC 2009 (American Joint Committee on Cancer). † Índice de Breslow in situ, I (≤ 1 mm); II (1.01-2 mm); III (2.01-4mm); IV >4mm ‡ Nivel de Clark: Nivel I: describe los tumores puramente epidérmicos. Nivel II: nos indica que la tumoración atravesó la unión dermoepidérmica con invasión en la dermis papilar. Nivel III: son las tumoraciones que ocupan toda la dermis papilar expandiéndola. Nivel IV: la tumoración infiltra la dermis reticular. Nivel V: indica que la invasión ha llegado al tejido graso.

Tabla 3. Tratamiento del melanoma acral en el INC durante 2003-2006 (n=78)

Características	n	%
Cirugía		
Pacientes llevados a cirugía	78	83.8
Tipo de cirugía		
Resección local ampliada	48	51.6
Amputación	30	32.2
Ganglio centinela realizado		
Linfadenectomía ganglionar inguino-pélvica	59	75.6
Por ganglio centinela positivo		
Por ganglio centinela positivo	22	28.2
Por compromiso ganglionar clínico	14	17.9
Reciben interferón alfa		
Reciben interferón alfa	14	17.9
Reciben quimioterapia		
Reciben quimioterapia	8	10.2
Radioterapia		
Radioterapia	18	23.0
Cirugía + Quimioterapia		
Cirugía + Quimioterapia	8	12.8
Cirugía + Radioterapia		
Cirugía + Radioterapia	18	23.0
Cirugía+Quimioterapia+ Radioterapia		
Cirugía+Quimioterapia+ Radioterapia	3	3.8

15.2. Survival of acral lentiginous melanoma in the National Cancer Institute of Colombia

Carlos Alfonso Duarte^{1*}, Juan Pablo Flórez¹, Héctor Guillermo López¹, María Ximena Meneses², Esther de Vries³

1. Surgical oncology group. Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. Bogotá, D.C. Colombia.

2. Data analysis unit. Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. Bogotá, D.C. Colombia.

3. Division of Research and Public Health. Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. Bogotá, D.C. Colombia.

* Corresponding author: cduarte@cancer.gov.co

ABSTRACT (199 words)

Objective: to determine survival of a cohort of patients with acral lentiginous melanoma (ALM), treated at the National Cancer Institute of Colombia, the largest referral hospital of the country.

Methods: all patients diagnosed with an invasive ALM between 2003 and 2009 at the Colombian National Cancer Institute were included for analyses and followed for vital status and date of death. Using Kaplan-Meier methods, overall survival at 1, 3 and 5 years post diagnosis was determined, and Cox proportional hazards models were constructed for the variables showing a significant effect on survival in univariate analyses.

Results: Overall survival of this cohort of 90 patients was 77% at one year, 59% at three years and 54% at five years after diagnosis. Females had a better prognosis in univariate analyses but this advantage disappeared in multivariate models. Clinical stage was a strong predictor of survival, in univariate and multivariate models, particularly among elderly patients.

Conclusions: prognosis of ALM in Colombia is relatively poor, particularly for patients with higher clinical stage. The large proportions of ALM diagnosed in stage III and IV explain the relatively poor survival, and illustrate the importance of improving prognosis by lowering stage at diagnosis through better education and early detection programs.

15.2.1. INTRODUCTION

Acral Lentiginous Melanoma (ALM) originates in acral sites: the feet, hands and nails. Its main characteristics are its radial growth evolving over months or years to a vertical stage. [1]. Incidence in the USA is 1.8 cases per million person-years, representing 2 % of all cutaneous melanomas and ALM being more frequent in persons with heavily pigmented skin (mostly of afro-american, asian or hispanic background) than in caucasians.^{1,2} Despite its relatively low incidence, cutaneous melanoma is responsible for 78% of skin cancer deaths in the USA.^{1,3}

The high case-fatality rate of ALM in comparison with other subtypes of cutaneous melanomas is thought to be related to a higher aggressiveness of the tumour, potentially because of a higher stage at diagnosis due to late detection, and because the ALM typical localization at body sites which are often not visible to the patient itself, whereas the more common other melanoma types occur on the easily visible arms, legs, and trunk.^{1,3}

The most important prognostic factors for cutaneous melanomas, including ALM, are the Breslow thickness and TNM stage (4). Overall 5 year survival of melanoma in the USA was 91% for cutaneous melanomas and 80% for ALM. Five year overall survival by TNM stage was 98% for stage I, 85% for stage II, 61% for stage III and 22% for stage IV disease.^{1,3}

At a global level there are few studies on ALM, and even less information is available for populations of hispanic descent.^{1,5,19} This paper reports clinical characteristics as well as melanoma-specific survival of ALM in Colombian melanoma patients.

15.2.2. METHODS

All invasive ALM with sufficiently complete clinical information and treated between 2003 and 2006 were included (N=90). Follow-up was performed by linking with the databases of the National Cancer Institute (INC) of Colombia for follow-up visits and hospital-based information on mortality, and by crosslinking information on names, sex, date of birth and personal identification numbers with the national mortality database for date of death of the deceased. For the patients who survived, we linked with an administrative database with information on medical procedures, allowing us to assign a last date of contact based on the most recent date in which the patient was identified to have visited any medical doctor within the Colombian health system. Univariate survival analyses were performed according to the Kaplan-Meier method, using the Log-rank test to assess statistical significance of potential differences between strata. The event of interest was death due to any cause; patients who were alive at last date of contact were censored.

As the power of the study did not allow for large multivariate models, we decided to build the multivariate model based on the variables which showed a statistically significant association with survival in univariate models.

15.2.3. RESULTS

Median age at diagnosis of the 90 ALM patients included for analysis, was 64.5 years (ranging between 29 and 96 years). Of all ALM, 55 (61%) were diagnosed in men, and 80 (88%) on the lower limbs, of which the majority, 59 (65%) on the plantar part of the feet, 16 (18%) on the toes and 5 (6%) on the ungueal regions. Ten (11%) ALMs presented on the upper limbs, 3 on the fingers and 7 on the ungueal regions (Table 1). About a third of ALMs were diagnosed at late stages (\geq III, 30 cases, 33.3%). Ulceration was present in 38 ALMs (42.2%), and 5 patients had signs of regression at diagnosis, although for 29 patients no information on the presence of regression was available. The ALM was treated with amputation in 29 patients (32.2%), with local wide excision for 47 (52.2%), and treatment was unknown for 14 (15.5%) patients.

Table 1 summarizes the main patient characteristics and survival estimates of our cohort. Of the 90 ALM cases, we disposed of information regarding follow-up for 79, who had a follow-up time between 3.5 months – 12.5 years. Eleven patients were lost to follow up and could not be traced in the official population statistics, leaving 79 patients for the survival analyses. The median survival time was 98.5 months after diagnosis (quartile 25th 31.7 months), in total 47 of the patients died, 14 in the first year, 28 by the third year and 31 by the fifth year after diagnosis. Overall 5 year survival was 54% (95% CI: 44%-64%), and was significantly better for women than for men (63% versus 41%, $p < 0.02$). Five year survival by clinical stage dropped from 71% for stages I-II to 20% for stage IV disease at diagnosis. Localization on the upper or lower limbs did not influence survival significantly, neither did Breslow thickness, the presence of ulceration or regression. Survival of patients treated with amputation was slightly worse (55%) compared to those treated with extensive resection (62%), but this difference did not reach statistical significant and information on type of surgery was missing for many patients.

In a multivariate model with the variables showing a significant effect on survival in univariate analyses as well as age as a continuous variable, higher age and stages III and IV had significantly higher hazards of dying (HR_{age} 1.04(95% CI: 1.02; 1.07); $HR_{stageIII}$ 3.68 (95 %CI 1.55; 8.79); $HR_{stageIV}$ 10.19 (95% CI: 2.86; 36.328) compared to the younger age groups and stage I.

15.2.4. DISCUSSION

Overall 5 year survival of ALM in the INC was 54%, which is in the range of other Latin American and Asian estimates^{1,5-14} [table 2], but substantially lower than values reported for the USA.¹ As expected, higher stage at diagnosis increased the hazard of dying.¹⁵

This relatively poor survival can largely be explained by the larger proportion of patients with advanced stage of disease at diagnosis; data from the USA, where 41.3% of ALM were thinner than 1 mm, showed an overall 5 year survival of 95.5%^{1,3}. This proportion of thin melanomas was only 13.3% in our cohort, whereas

52.1% of patients had a Breslow thickness above 2 mm. The late stage at diagnosis is most likely due to late detection, probably partly due to the relative rarity and therefore low awareness of the disease; melanomas are relatively rare in Colombia (estimated age-standardized incidence rate 2.7 per 100,000¹⁶, versus 15.1 and 11.1 for USA males and females, respectively¹⁷), and ALM even less common. A study in USA showed that 42% of ALM were under-diagnosed by general medical doctors¹⁸. It is likely that similar mechanisms occur in Colombia. Within the differential diagnostics one should discard subungual hematoma, onychomycosis nigricans and the diagnosis must be made based on an incisional biopsy including both the central and peripheral areas of the tumor¹⁸. Some reasons behind the differences in survival comparing the high cutaneous melanoma incidence countries (USA, Europe) and low cutaneous melanoma incidence countries (Asian countries, Central and South American countries)(see table 2), are very likely due to the relative lack experience of the medical staff in handling melanomas as well as the late presentation of the patients in low incidence countries.

The seemingly worse survival of patients treated by amputation must be interpreted very cautiously, because the indications for amputation probably include worse expected prognosis.

In contrast with the observation by Pereda et al¹⁹, the majority of patients in our study were male. This may be due to the reference-hospital-based character of our series; it is conceivable that ALM, like other melanomas, are more aggressive in men²⁰, which could explain why in a tertiary hospital there would be more men than women. In line with previous studies, univariate survival estimates show a better survival of ALM for women.

The poor prognosis and high stage at diagnosis [fig 1], indicate the need to improve education on early signs and symptoms of ALM in order to improve early detection. Unfortunately, many melanoma early detection materials aimed at the general public are oriented to the typical “Caucasian” melanoma pattern, with the vast majority occurring on arms, legs, trunk and head. However, in our Latin American context, it is of utmost importance to teach the general public to also inspect the palms of their hands, plants of the feet, check between their fingers and under their nails, highlighting these important characteristics which, according to estimates, may consist of 25% of all melanomas in our reality.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank Alvaro Acosta de Hart, Xavier Rueda and Juan Sebastián Castillo, of the departments of Dermatology and Guidelines of the Instituto Nacional de Cancerología, for their help in identifying the patient information on which this study was based. We would like to thank Jose Ivo Montañó Caicedo of the Colombian Ministry of Health and Social Protection for their help in crosslinking our database for vital statistics.

15.2.5. REFERENCES

1. 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(4):427–34.
2. Wen J, Chang C, Acral Melanoma, A Unique Disease in Asia, *JAMA Dermatology* 2013; 149(11):1272-73.
3. Pollack LA, Li J, Berkowitz Z, Weir HK, Wu XC, Ajani UA, Ekwueme DU, Li C, Melanoma survival in the United States, 1992 to 2005. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(5Suppl 1):S78-86.
4. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Final version Of 2009 AJCC melanoma staging and classification . *J Clin Oncol* 2009; 27(36): 6199-6206.
5. Zegarra del Carpio R. Situation of cutaneous malignant melanoma at “Hospital Central –Lima”; 1985-2007, *Dermatología Peruana* 2008;18(3):267-8.
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(3):561-9.
7. Kuchelmeister C, Schaumburg-Lever G, Garbe C. Acral cutaneous melanoma in Caucasians : clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients.*Br J Dermatol.* 2000; 143(2):275-80.
8. Ishihara K, Saida T, Otsuka F, Yamazaki N.Prognosis and statistical Investigation Committee of the Japanese Skin Cancer Society profiles of malignant melanoma and other skin cancers in japan : 2007 update. *Int J Clin Oncol* 2008;13 (1):33-41.
9. Chi Z, Li S, Sheng X, Si L, Cui C, Han M, Guo J. Clinical presentation , histology and prognoses of malignant melanoma in ethnic Chinese: a study of 522 consecutive cases.*BMC Cancer.* 2011;25:11-85.
10. Chang JW . Acral melanoma, an unique disease in Asia, *Jama Dermat* 2013 ;149 (11) :1272-73.
11. Jung HJ, Kweon SS, Lee JB, Lee SC, Yun SJ. A clinicopathologic analysis of 177 Acral melanomas in Koreans: relevance of spreading pattern and physical stress. *JAMA Dermatol* 2013 ;149(11): 1281-8.
12. Swan MC, Hudson DA. Malignant melanoma in South Africans of mixed ancestry: a retrospective analysis. *Melanoma Res.* 2003; 13(4):415-9.
13. Brandao FV, Pereira AF, Gontijo B , Bittencourt FV.Epidemiological aspects of melanoma at a university hospital dermatology center over a period of 20 years. *Ann Bras Dermatol.*2013;88(3):344-53.
14. *Cajaleón* H, Chumpitaz V, Dávila C, Huachaca C, Gutiérrez V, César A. Melanoma survival at the National neoplastic disease institute. *Folia dermatol.Peru.* 2005;16(1):9-14.
15. 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.* 2012;166(4):727-39
16. Pardo C, Cendales R .Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia , 2007-2011. *Bogotá, Instituto Nacional de Cancerología, 2015, (1):148.*

17. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R and Ferlay J, editors (2013) Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (electronic version). Lyon: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://ci5.iarc.fr>, accessed [22 november 2015].
18. Papachristou DN, Fortner JG. Melanoma arising under the nail. J Surg Oncol. 1982;21(4): 219-22.
19. 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. 2013; 104(3) :220-226.
20. Joose A, de Vries E, Eckel R, Nijsten T, Eggermont AM, Holzel D, Coebergh JW, Engel J; Munich Melanoma Group. Gender differences in melanoma survival : female patients have a decreased risk of metastasis . J Invest Dermatol. 2011; 131 (3): 719-26.

15.2.6. TABLAS

Table 1. Demographics and clinic characteristics.

	N	%	Deaths	p_value Deaths	Survival in year (IC 95%)			Log Rank
					1	3	5	
Global	90	100%	46	-	0.77 (0.67,0.85)	0.59 (0.48,0.69)	0.54 (0.44,0.64)	-
Gender								
Male	55	61.11%	22	0.04	0.71 (0.52,0.83)	0.50 (0.32,0.65)	0.41 (0.25,0.57)	0.02
Female	35	38.89%	24		0.82 (0.68,0.90)	0.65 (0.51,0.76)	0.63 (0.49,0.74)	
Location								
Lower limbs	80	88.89%	41	0.88	0.70 (0.33,0.89)	0.50 (0.18,0.75)	0.50 (0.18,0.75)	0.85
Upper limbs	10	11.11%	5		0.78 (0.67,0.86)	0.60 (0.49,0.70)	0.55 (0.43,0.65)	
Clinical Stage								
I	28	31.11%	9	0.01	0.96 (0.77,0.99)	0.79 (0.58,0.90)	0.71 (0.51,0.85)	0.00
II	29	32.22%	13		0.86 (0.66,0.94)	0.75 (0.55,0.87)	0.71 (0.51,0.85)	
III	25	27.78%	18		0.60 (0.38,0.76)	0.36 (0.18,0.54)	0.32 (0.15,0.50)	
IV	5	5.56%	4		0.40 (0.05,0.75)	0.20 (0.01,0.59)	0.20 (0.01,0.59)	
Missing	3	3.33%	2		0.50 (0.01,0.91)	0.50 (0.01,0.91)	0.50 (0.01,0.91)	
Breslow								
<=1mm	12	13.33%	5	0.07	0.92	0.67	0.58	0.01

					(0.54,0.99)	(0.34,0.86)	(0.27,0.80)	
1.1-2mm	23	25.56%	11		0.78	0.61	0.57	
					(0.55,0.90)	(0.38,0.77)	(0.34,0.74)	
2.1-4mm	32	35.56%	13		0.81	0.65	0.61	
					(0.62,0.91)	(0.45,0.79)	(0.42,0.76)	
>4.1mm	15	16.67%	12		0.73	0.53	0.53	
					(0.44,0.89)	(0.26,0.74)	(0.26,0.74)	
Missing	8	8.89%	5		0.43	0.29	0.14	
					(0.09,0.73)	(0.04,0.61)	(0.01,0.46)	
Ulceration								
Yes	38	42.22%	24		0.73	0.57	0.51	
					(0.56,0.84)	(0.39,0.71)	(0.34,0.66)	
No	48	53.33%	20	0.08	0.81	0.60	0.55	0.16
					(0.66,0.90)	(0.44,0.72)	(0.40,0.68)	
Missing	4	4.44%	2		0.75	0.75	0.75	
					(0.13,0.96)	(0.13,0.96)	(0.13,0.96)	
Regression								
Yes	5	5.56%	28		0.80	0.80	0.80	
					(0.20,0.97)	(0.20,0.97)	(0.20,0.97)	
No	56	62.22%	2	0.82	0.80	0.59	0.57	0.74
					(0.66,0.88)	(0.45,0.71)	(0.43,0.69)	
Missing	29	32.22%	16		0.72	0.55	0.45	
					(0.52,0.85)	(0.36,0.71)	(0.27,0.62)	
Surgery Type								
Amputation	29	32.22%	15	0.52	0.83	0.55	0.55	
					(0.63,0.92)	(0.36,0.71)	(0.36,0.71)	
Extended local resection	47	52.22%	22		0.78	0.70	0.62	0.07
					(0.64,0.88)	(0.55,0.81)	(0.46,0.74)	
Missing	14	15.56%	9		0.62	0.23	0.23	
					(0.31,0.82)	(0.06,0.47)	(0.06,0.47)	

Table 2. ALM Overall survival by country of diagnosis.

Author	Country	n	5-year overall survival (%)	Indicator of stage
Bradford (2009) ⁽¹⁾	USA non-Hispanics whites	1413	82.6 ^x	43.0% (0.01-1.0mm)
	Hispanics whites	151	72.8	40.3% (0.01-1.0 mm)
Phan (2006) ^{a(6)}	France	126	76.0 ^a	Mean 2.51 (Range in situ-20.0 mm)
Kuchelmeister (2000) ⁽⁷⁾	Germany	112	82.0	Mean 2.04 (Range 0.23-12.0 mm)
Ishihara(2007) ⁽⁸⁾	Japan	970	70.5 ^b	
Chi (2011) ⁽⁹⁾	China	218	53.9	Breslow 4 mm 40.6%
Chang (2013) ⁽¹⁰⁾	Taiwan	105	45.6	50.0% advanced
Jung (2013) ⁽¹¹⁾	Korea	153	49.3	Breslow 4mm 32.9%
Swan (2003) ⁽¹²⁾	South Africa	13	67.5	Mean 4.83

				(Range 0.5-11.0 mm)
Del carpio(2008) (⁵)	Perú	19	41.8	42.1% (2.0-4.0 mm)
Brandao (2013) (¹³)	Brasil	26	40.0	24.0% (1.0-4.0 mm)
Cajaleon(2005) (¹⁴)	Perú		12.1	
Duarte (2015)	Colombia	79	54.0	35.6% (2.1 – 4.0 mm)

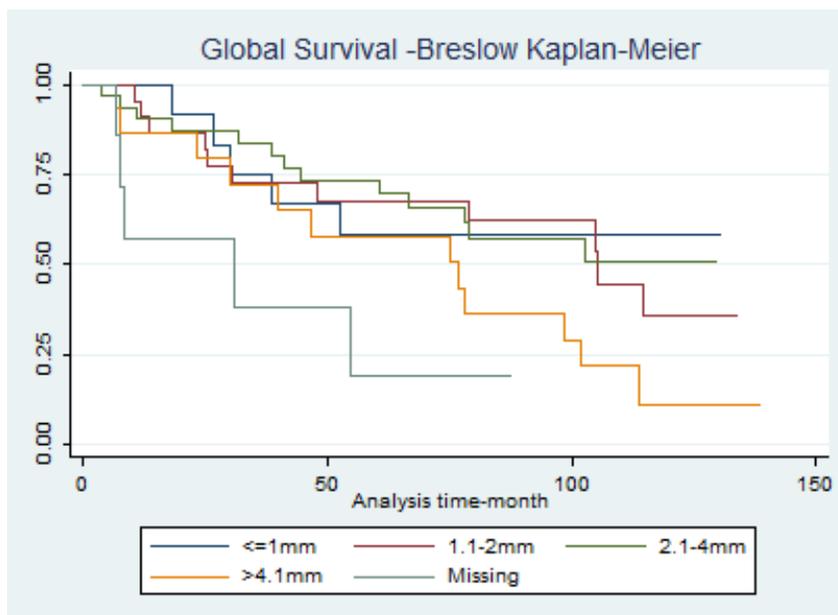


Fig 1. Global survival-Breslow Kaplan-Meier.

15.2.7. CARTAS DE ACEPTACIÓN ARTICULOS

Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology - JEADV-2016-0293.R3

Fecha: 13/7/16 3:45 AM (GMT-05:00)

Dear Dr. JUAN FLOREZ CASTRO

Survival of acral lentiginous melanoma in the National Cancer Institute of Colombia (ms no. JEADV-2016-0293.R3)

I am pleased to confirm that your paper has been accepted for publication in Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology.

Your paper will be passed to the production department and proofs will follow in due course.

Proofs will be sent via e-mail as an Acrobat PDF (portable document format) file. The e-mail server must be able to accept attachments up to 4 MB in size. Acrobat Reader will be required in order to read this file.

Please inform the editorial office of a change in address.

Thank you for supporting the journal!

Yours sincerely,

Prof. Johannes Ring
Editor-in-Chief

De: aadermatologia@gmail.com [mailto:aadermatologia@gmail.com] **En nombre de** AADermatologia

Enviado el: miércoles, 16 de marzo de 2016 06:08 p.m.

Para: Carlos Duarte -- Coordinador Grupo Area Oncología Quirurgica

Asunto: Re: Sometimiento Publicación

Estimado: Dr. Carlos Duarte

Por intermedio del presente y en respuesta a su consulta, informo a Ud. que su trabajo será publicado en la Revista N°1/2016 que estará en su versión on line aproximadamente en el mes de Mayo

Cordiales saludos
Arteche, Gabriel
Administración

El artículo de melanoma lentiginoso acral , experiencia del INC 2003-2006, salió publicado en la revista argentina de Dermatología volumen 97, número 1, 2016 , pag .1 , pueden revisarlo online Revista Argentina de Dermatología <http://www.rad-online.org.ar/ autores.html>:

16. ACTAS

ACTA INSTITUCIONAL

AI-15-00495

2015-05-07 09:58:00 AM

DATOS GENERALES ACTA

Acta:	001-C41030610-668		
Fecha de reunión:	2015-02-16 aaaa/mm/dd	Hora de inicio:	10:00 a.m.
		Hora de finalización:	1:00 p.m.
Grupo de trabajo:	Grupo Área Oncología quirúrgica		
Tema:	Fase pre-estudio, proyecto : Factores de riesgo para melanoma lentiginoso acral: un estudio de casos		
Lugar:	Oficina grupo Area de investigaciones-Monitoria		

ASISTENTES APROBADORES

NOMBRE	DEPENDENCIA	ASISTIÓ	ASISTENTE OPCIONAL	FIRMA
Carlos Alfonso Duarte Torres	Grupo Área de Oncología Quirúrgica	SI	NO	

ASISTENTES

NOMBRE	DEPENDENCIA	ASISTIÓ	ASISTENTE OPCIONAL	FIRMA
Luisa Fernanda Barajas Garzón	Grupo Área de Investigaciones	SI	NO	
Diana Patricia Cardenas Pulido	Grupo Área de Investigaciones	SI	NO	
Adicionar invitados?	SI			
Juan Pablo Flórez	Clínica Seno y Tejidos Blandos	SI	NO	

AGENDA

1. Seguimiento a proyecto de investigación
2. Re-asignación de monitoria

DESARROLLO Y CONCLUSIONES

Actividades realizadas:

1. El 16 de Febrero de 2015 se presenta en monitoria el nuevo Fellow encargado del proyecto el Dr. Juan Pablo Flórez en compañía del Dr. Duarte, este día se imparte modelo de monitoria y se realiza empalme del estudio.
2. Monitoria envía toda la documentación pertinente vía mail al Dr. Juan Pablo para que ingrese como co-investigador: hoja de Vida, acuerdo de confidencialidad y link citiprogram para realizar el curso de BPC, se le recuerda al IP que debe presentar al nuevo co-investigador ante el CEI para posterior aprobación.
3. El 25 de Febrero en común acuerdo y por solicitud del Fellow el Dr. Jorge Rugeles a razón de compatibilidad con el estudio IMRT Ca de próstata, se realiza re-asignación de monitoria al proyecto IMRT cabeza y cuello con código C41030610-768 a cargo de Diana Cárdenas quedando la distribución así: Melanoma Acral con código C41030610-668 pasa a cargo de Diana Cárdenas e IMRT cabeza y cuello con código C41030610-768 queda a cargo de Luisa Barajas

"TODO VERSIÓN IMPRESA DE ESTE DOCUMENTO SE CONSIDERA DOCUMENTO NO CONTROLADO"

ACTA INSTITUCIONAL

AI-15-00495

2015-05-07 09:58:00 AM

a partir de la fecha.

4. Se acuerda con Diana Cárdenas realizar entrega del estudio de Melanoma Acral lo más pronto posible aclarando que solo se ha realizado un seguimiento con el nuevo fellow y la documentación se encuentra tal y como la entregó la monitora anterior Liliana Orjuela.

Agregar compromisos?

ANEXOS

Documento:

ACTA INSTITUCIONAL

AI-16-01238

2016-07-01 02:25:30 PM

DATOS GENERALES ACTA

Acta:	002- C41030610-668		
Fecha de reunión:	2016-04-01 aaaa/mm/dd	Hora de inicio:	7:00 a.m.
		Hora de finalización:	7:30 a.m.
Grupo de trabajo:	Grupo Area Oncología quirúrgica		
Tema:	Fase de ejecución, proyecto: Factores de riesgo para melanoma lentiginoso acral: un estudio de casos		
Lugar:	Oficina Monitoria		

ASISTENTES APROBADORES

NOMBRE	DEPENDENCIA	ASISTIÓ	ASISTENTE OPCIONAL	FIRMA
Carlos Alfonso Duarte Torres	Grupo Área de Oncología Quirúrgica	SI	NO	

ASISTENTES

NOMBRE	DEPENDENCIA	ASISTIÓ	ASISTENTE OPCIONAL	FIRMA
Luisa Fernanda Barajas Garzón	Grupo Área de Investigaciones	SI	NO	
Adicionar invitados?	SI			
Juan Pablo Florez	Grupo Área de Oncología Quirúrgica	SI	NO	

AGENDA

1. Seguimiento general a proyecto
2. Presentación nuevo fellow a monitoria.

DESARROLLO Y CONCLUSIONES

Actividades realizadas

- El 1 de Abril de 2016 el Dr. Juan Pablo Flórez se acerca a monitoria para realizar el debido empalme del proyecto, se revisa la última visita realizada por Diana Cárdenas en donde se encuentra pendiente el sometimiento del informe de avance y algunos ajustes en el instrumento de recolección los cuales está realizando el Dr. Flórez, afirma que el reclutamiento está demorado por varios factores que se aclaran en el informe pero que espera retomar las labores del proyecto lo más pronto posible.
- El 11 de Abril se somete el informe de avance pendiente al CEI, en espera de respuesta.
- El 25 de Abril el Dr. Flórez informa que llega un nuevo fellow para apoyar el proyecto de investigación: el Dr. Julián Andrés Meza, monitoria informa que debe ser presentado al CEI mediante un oficio indicando las funciones y adjuntando la hoja de vida en el formato vigente, además de entregar el acuerdo de confidencialidad a monitoria, el Dr. Duarte informa que estará fuera del país alrededor de 1 mes por tanto se espera realizar el empalme lo más pronto

"TODO VERSIÓN IMPRESA DE ESTE DOCUMENTO SE CONSIDERA DOCUMENTO NO CONTROLADO"

ACTA INSTITUCIONAL

AI-16-01238

2016-07-01 02:25:30 PM

posible con los fellows encargados para dar continuidad al estudio.

Agregar compromisos?

SI

COMPROMISOS

RESPONSABLE	PLAZO
Carlos Alfonso Duarte Torres	2016-05-31
DESCRIPCIÓN	
someter al CEI la documentacion pertinente para el ingreso del nuevo fellow al estudio	

ANEXOS

Documento:

ACTA INSTITUCIONAL

AI-15-01289

2015-09-24 09:41:33 AM

DATOS GENERALES ACTA

Acta:	005-2015 / C41030610-868		
Fecha de reunión:	2015-06-09 aaaa/mm/dd	Hora de inicio:	10:00 a.m.
		Hora de finalización:	11:00 a.m.
Grupo de trabajo:	Grupo Área Oncología Quirúrgica		
Tema:	Fase de Ejecución. Seguimiento proyecto: Factores de Riesgo Melanoma Acral		
Lugar:	Grupo Área Oncología Quirúrgica		

ASISTENTES APROBADORES

NOMBRE	DEPENDENCIA	ASISTIÓ	ASISTENTE OPCIONAL	FIRMA
Carlos Alfonso Duarte Torres	Grupo Área de Oncología Quirúrgica	NO	NO	

ASISTENTES

NOMBRE	DEPENDENCIA	ASISTIÓ	ASISTENTE OPCIONAL	FIRMA
Diana Patricia Cardenas Pulido	Grupo Área de Investigaciones	SI	SI	
Adicionar invitados?	SI			
Juan Pablo Flórez	Grupo Área de Oncología Quirúrgica	SI	SI	

AGENDA

1) Seguimiento Proyecto de Investigación

DESARROLLO Y CONCLUSIONES

1) Avance en el Reclutamiento (fecha de corte 09 Jun 2015)

En compañía del Dr Flores, se realiza verificación del tamaño de muestra propuesto en el protocolo de investigación aprobado y se verifica el avance en el reclutamiento por parte del equipo de investigación.

Grupo	Esperado	Observado
Pacientes que ingresen al Instituto Nacional de Cancerología para ser atendidos por los servicios de Dermatología o a la	168	51
Casos Pacientes incidentes con diagnostico confirmado melanoma lentiginoso acral.		

ACTA INSTITUCIONAL

AI-15-01289

2015-09-24 09:41:33 AM

Clinica de Seno y Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología con diagnostico confirmado de Melanoma Lentiginoso Acral y carcinoma basocelular.	Controles Hospitalarios:		
	Pacientes incidentes con diagnostico confirmado de carcinoma basocelular.	336	3
Total		504	50

2) Seguimiento de Actividades General:

Respecto a los casos reclutados el Dr. Juan Pablo Flores solicita a monitoria, realizar una revisión preliminar de los FRC en fisico recolectados, antes del inicio de la digitalización de los mismos.

El dia Viernes **05 Junio**, se realiza la revisión de 8 casos contra HC, para los casos con los siguientes números de identificacion: 102368, 204485, 203878, 196334, 190225 y 191227.

El dia Martes **09 Junio**, se realiza la revisión de 14 casos contra HC, para los casos con los siguientes números de identificacion: 200032, 203085, 123662, 202393, 189967, 194732, 200828, 111463, 202462, 202162, 195711, 198641, 08754 y 18548.

De dicha revisión monitoria realiza las siguientes recomendaciones:

*Se define con el Dr Florez qel en el modulo 7, la información sera obtenida del resultado de la patologia realizada en el INC (cirugia)

*Se recomienda emplear los principios de BPC para realizar correcciones.

*Se recomienda contar con la información de los FRC impresos a doble cara y conservando la totalidad de las paginas de cada formato, ya que se encontro la informacion sin embargo no consignada en las paginas correspondientes a cada FRC.

*Realizar la numeración del número de inclusion de cada caso, teniendo presente la fecha de reclutamiento de los casos de manera ascendente y en orden cronologico.

*Realziar la digitalización de la información, ya que será la Base de datos diseñada para el estudio la fuente de la información y el principal medio de control de calidad de monitoria.

Se realiza acompañamiento y se realiza la carga en SAP xRPM de: La certificación en BPC del Dr Juan Pablo Flores, y se archivan en medio físico en el archivo del investigador.

Tarea	Responsable
Continuar con el reclutamiento de pacientes	Equipo de Investigación
Digitalizar Informacion en Base de datos	Equipo de Investigación

Agregar compromisos?

NO

ANEXOS

Documento:

ACTA INSTITUCIONAL

AI-16-00569

2016-04-04 11:45:19 AM

DATOS GENERALES ACTA

Acta:	006-2015 / C41030610-668		
Fecha de reunión:	2015-12-24 aaaa/mm/dd	Hora de inicio:	9:30 a.m.
		Hora de finalización:	10:30 a.m.
Grupo de trabajo:	Grupo Área Oncología Quirúrgica		
Tema:	Fase de Ejecución. Seguimiento proyecto: Factores de Riesgo Melanoma Acral		
Lugar:	Grupo Área Investigación		

ASISTENTES APROBADORES

NOMBRE	DEPENDENCIA	ASISTIÓ	ASISTENTE OPCIONAL	FIRMA
Carlos Alfonso Duarte Torres	Grupo Área de Oncología Quirúrgica	NO	NO	

ASISTENTES

NOMBRE	DEPENDENCIA	ASISTIÓ	ASISTENTE OPCIONAL	FIRMA
Diana Patricia Cardenas Pulido	Grupo Área de Investigaciones	SI	SI	
Adicionar invitados?	SI			
Juan Pablo Flórez	Grupo Área de Oncología Quirúrgica	SI	SI	

AGENDA

1) Seguimiento Proyecto de Investigación

DESARROLLO Y CONCLUSIONES

1) Avance en el Reclutamiento (fecha de corte 24 Dic 2015)

En compañía del Dr Florez, se realiza reporte del avance en el reclutamiento por parte del equipo de investigación.

Grupo	Esperado	Observado
Pacientes que ingresen al Instituto Nacional de Cancerología para ser atendidos por los servicios de Dermatología o a la Clínica de Seno y	168	120
Casos Pacientes incidentes con diagnóstico confirmado melanoma lentiginoso acral.		
Controles		

ACTA INSTITUCIONAL

AI-16-00569

2016-04-04 11:45:19 AM

Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico confirmado de Melanoma Lentiginoso Acral y carcinoma basocelular.	Hospitalarios:		
	Pacientes incidentes con diagnóstico confirmado de carcinoma basocelular.	338	91
Total		504	211

2) Seguimiento de Actividades General:

Respecto a los casos reclutados el Dr. Juan Pablo Flórez informa a monitoria que se encuentran digitados 29 casos y que ha tenido inconvenientes en la digitación del formulario digital ya que esta presentando error para la variable de patología para los controles ya que esta es diferente que los controles, y por lo tanto no ha podido avanzar en la digitación de información, por lo tanto se realiza el ajuste en el formulario de Drive, y se aclara que los controles quedaran vacíos para las variables No 37 a la 41 de las variables No 46 a la 50 los reportes de patología serán diferentes entre los casos y los controles.

Se verifica que la periodicidad de presentación de informes de avance al CEI es Semestral, y para el año 2015 no se ha presentado, para ello se hace entrega del formato para su diligenciamiento y sometimiento al CEI.

Se solicita al Equipo de investigación realizar la renovación del aval técnico-científico al CEI, una vez presente el Informe de avance.

Se verifica el avance en el cumplimiento de actividades y este es:

% Avance Global 53%

% avance año 2014: 100%

% avance año 2015: 66%

Esta situación obedece a:

- El flujo real de pacientes con la patología de interés del estudio (Ca Melanoma lentiginoso acral) que es baja (prom 4 mensual), ya que este se ha calculado y el protocolo aprobado contempló un reclutamiento promedio de 42 pacientes por mes) no siendo esto acorde con la realidad,
- El incumplimiento de los pacientes a las citaciones de control programadas, por dificultades de acceso a la cuidada.
- Así como la falta de personal para el reclutamiento, para hasta la fecha estado a cargo del Dr. Florez.
- Se solicita también la mejora en los reportes de nuevos casos a través del sistema SAP

Tarea	Responsable
Continuar con el reclutamiento de pacientes	Equipo de Investigación
Digitalizar Información en Base de datos	Equipo de Investigación

Agregar compromisos?

SI

COMPROMISOS

RESPONSABLE	PLAZO
Carlos Alfonso Duarte Torres	2015-12-31
DESCRIPCIÓN	
Realizar la renovación del aval técnico-científico al CEI estudio Factores de riesgo para melanoma lentiginoso acral: un estudio de casos y controles en población colombiana	
RESPONSABLE	PLAZO
Carlos Alfonso Duarte Torres	2015-12-31
DESCRIPCIÓN	
Presentación de informe de avance al CEI del estudio Factores de riesgo para melanoma lentiginoso acral: un estudio de casos y controles en población colombiana	

ANEXOS

ACTA INSTITUCIONAL

AI-16-00569

2016-04-04 11:45:19 AM

Documento: |