



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**  
**DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**  
**SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**CENTRO DERMATOLÓGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN**  
**DERMATOLOGÍA**

**FACTORES ASOCIADOS AL DIAGNÓSTICO TARDÍO**  
**DEL MELANOMA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**  
**CASOS Y CONTROLES**



**PRESENTADO POR: DRA. CLAUDIA GRACIELA AQUINO PÉREZ**  
**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

**DIRECTOR: DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ**  
**ASESORES DE TESIS: DR. DANIEL ALCALÁ PÉREZ**  
**DRA. MARIA LUISA PERALTA PEDRERO**

**2011**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Factores asociados al diagnóstico tardío del  
melanoma**

**DRA. CLAUDIA GRACIELA AQUINO PÉREZ**

**Vo. Bo.**

**Dr. Fermín Jurado Santa Cruz  
Profesor Titular del Curso de Especialización  
en Dermatología**

**Vo. Bo.**

**Dr. Antonio Fraga Mouret  
Director de Educación e Investigación**

## RESUMEN

**Introducción.** El melanoma es una neoplasia originada en los melanocitos de la piel. El diagnóstico temprano (DTem) es fundamental para aumentar la tasa de supervivencia ya que el diagnóstico tardío conlleva mayor dificultad para su tratamiento y peor pronóstico.

**Objetivo.** Determinar cuáles características del paciente, de la atención médica y de las manifestaciones clínicas se relacionan con el DTar de melanoma cutáneo en pacientes adultos mexicanos y determinar la magnitud de esta asociación.

**Material y métodos.** El estudio se llevó a cabo en el Centro Dermatológico Pascua con apoyo del Instituto Nacional de Cancerología, durante los meses de Diciembre del 2009 a Mayo del 2010. El diseño es de casos y controles y se incluirán pacientes de 18 años o más de ambos sexos con diagnóstico histológico de melanoma cutáneo. Aquellos con nivel III o más de Breslow serán los casos y los controles serán aquellos con melanoma cutáneo nivel II o menor de Breslow. Se aplicará un cuestionario estructurado en un muestreo no probabilístico de casos consecutivos y se describirán las características generales de ambos grupos y se utilizarán pruebas de significancia estadística.

**Resultados.** Se incluyeron 78, 64% (n=50) fueron mujeres y 36% (n=28) hombres con un rango de edad entre 19 y 87 años. Se dividieron en 2 grupos, aquellos de DTem y los de DTar. Se incluyeron 33 pacientes en el grupo de DTem y 45 en el

de DTar. Los factores asociados al diagnóstico tardío del melanoma son: una escolaridad menor o igual a 9 años (Básica), el no realizar una autoexploración de la piel con regularidad, tardarse más de 6 meses en acudir al médico después de haber detectado una lesión sospechosa o de un probable melanoma, el acudir de primaria instancia con un médico que no sea especialista en dermatología para evaluar la lesión pigmentada, una tardanza mayor a 100 días para llegar a un diagnóstico definitivo, acudir con más de un médico en la búsqueda de un diagnóstico, que el diagnóstico definitivo no sea realizado por un dermatólogo, tener un diámetro de la lesión pigmentada mayor a 10 mm, la presencia a la exploración física de crecimiento y datos patológicos ganglionares y manifestaciones clínicas adicionales como numerosos tonos de pigmento, ulceración y sangrado de la lesión

## INDICE

1.- Marco Teórico .....	2
a.- Introducción .....	2
b.- Epidemiología .....	2
c.- Factores de riesgo .....	5
d.- Manifestaciones clínicas .....	7
e.- Diagnóstico .....	11
f.- Tratamiento .....	14
2.- Antecedentes .....	16
3.- Justificación .....	22
4.- Planteamiento del Problema .....	23
5.- Hipótesis .....	24
6.- Objetivo general .....	25
7.- Objetivos específicos .....	25
8.- Material y métodos .....	26
9.- Definición de variables .....	28
10.- Descripción general del estudio .....	34
11.- Resultados .....	35
12.- Discusión .....	40
13.- Anexos	
Consentimiento informado.....	47
Cuestionario .....	48
14.- Tablas .....	51
15.- Gráficos .....	56
16.- Referencias bibliográficas .....	58

## **MARCO TEÓRICO**

### **Introducción**

El melanoma maligno es una neoplasia que se origina en los melanocitos de la piel, mucosas y en las células pigmentadas del globo ocular. Se caracteriza por una neoformación generalmente pigmentada, plana o exofítica, rápidamente progresiva que es curable durante la etapa inicial, pero que sin tratamiento adecuado presenta metástasis linfáticas y/o hematógenas que suscitan una alta mortalidad. Actualmente es una de las neoplasias malignas cuya frecuencia ha ido en aumento. El diagnóstico temprano (DTem) es fundamental para aumentar la tasa de supervivencia ya que el diagnóstico tardío conlleva mayor dificultad para su tratamiento y peor pronóstico.<sup>1,2</sup>

### **Epidemiología**

En las últimas cuatro décadas la incidencia del melanoma cutáneo en la población blanca ha incrementado a nivel mundial. Actualmente se considera del 3-7% en población caucásica.<sup>3</sup> En los años de 1970 la estadística de los Estados Unidos de América (EUA) reportaba 6 casos por cada 100 mil habitantes al año, cifra que incrementó a 18 casos por 100 mil habitantes año, a inicios del año 2000, demostrando un incremento tres veces mayor en la tasa de incidencia. Las tasas de incidencia en Europa central durante el mismo periodo han ido de 3-4 a 10-15 por 100 mil habitantes al año. Los diferentes estudios de cohorte realizados en varios países indican que las tasas de incidencia continuarán en aumento por lo menos durante dos décadas más. La mayor incidencia reportada es en Australia y

Nueva Zelanda, siendo de 40-60 casos por 100 mil habitantes al año.<sup>4</sup> Desafortunadamente en América Latina no hay datos fidedignos de la incidencia de Melanoma. Los datos existentes en México reportan 2 casos por cada 100 mil habitantes al año y representa el 1.7% de todos los tipos de cáncer.<sup>4-8</sup> En 1998 representaba en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), el 23% de todos los tumores de piel; presentándose el 77.1% de los casos en pacientes con nivel socioeconómico bajo-medio.<sup>7</sup> Según las estadísticas del INCAN, la incidencia de melanoma maligno ha aumentado hasta en un 500% en los últimos años;<sup>9</sup> y de acuerdo a un estudio retrospectivo basado en los datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas la incidencia global de melanoma calculada fue de 1,01/100,000 habitantes.<sup>10</sup>

Durante los años 1970s a 1980s aumentaron las tasas de mortalidad tanto en EUA como en Europa. En los años 1990s las tasas de mortalidad cesaron su aumento. De forma conjunta, el grosor del tumor evaluado por medio de la escala de Breslow disminuyó en ambos países, indicando una mejoría en el DTem de la enfermedad, siendo este el factor principal para un pronóstico favorable.<sup>4</sup> La mortalidad por melanoma en México se estima en un 0.33 por 100 mil habitantes.<sup>10</sup> Representa el 0.53% de las muertes por todos los tumores malignos en la República Mexicana.<sup>10-12</sup>

Con las cifras anteriores deducimos que el melanoma no es un problema de salud pública en México sin embargo su frecuencia y tasa de mortalidad ha ido en incremento al igual que en el resto del mundo; y se estiman 1000 nuevos



pacientes por año y 389 muertes anuales.<sup>12</sup> Los estados con mayor frecuencia y tasa de mortalidad mayor a 0.30 por 100 mil habitantes en orden decreciente son el Distrito Federal, Baja California Sur, Jalisco, Nuevo León y Colima.<sup>12</sup>

La incidencia establecida de acuerdo a razas difiere entre éstas. La incidencia en la raza negra es menor, 0.7 por 100,000 habitantes en comparación con el 8.6 por 100,000 habitantes de raza blanca en los EUA.<sup>13-15</sup> La tasa de incidencia es aproximadamente 20 veces más entre población de raza blanca que la población afro-americana y de cinco veces más entre población de raza blanca que la población hispana. En el 2006, Hu Shasa y colaboradores, publicaron un estudio donde el 70% de los melanomas se presentaron en población de raza blanca no hispana, 29% en población de raza negra hispana y el 2% en población afro-americana. A pesar de que la frecuencia es mayor en población de raza blanca, el pronóstico es mejor, ya que existen variaciones en cuanto al momento del diagnóstico en los diferentes grupos raciales de EUA.<sup>16</sup>

La razón hombre:mujer varía de acuerdo a los datos epidemiológicos de cada país. En lugares con alta incidencia de MC hay una mayor frecuencia en hombres. En países con menor incidencia es en mujeres. En contraste con el cáncer de piel no melanoma, el MC se diagnostica a edades mas tempranas. La media es de 55 años. Sin embargo, los pacientes mayores de 65 años tienen una mayor incidencia.<sup>7</sup>

El sitio anatómico afectado también varía de acuerdo al sexo del paciente. En los hombres un 55% de los tumores se localizan en el tronco, con un 39% de estos en la espalda. En las mujeres afecta en un 42% las extremidades inferiores, de las cuales un 24% afecta la pierna.<sup>7,17</sup> El subtipo histológico más frecuente en la literatura mundial es el de diseminación superficial, ocupando un 59% de todos los MC, seguido del melanoma nodular con un 21%, léntigo maligno melanoma un 11% y finalmente el melanoma acral lentiginoso en un 4%.<sup>7</sup> La estadística en nuestro país no es reciente sin embargo se reporta que la mas frecuente es el melanoma nodular con cifras que van del 32% a un 49%, mientras que el de extensión superficial representa en nuestro país tan solo 7% al 20% de estos tumores. El acral lentiginosa representa del 14% al 31% y el léntigo maligno tan sólo un 5%.<sup>7,8</sup>

### **Factores de Riesgo**

Los factores de riesgo identificados son:

1. Fototipo cutáneo I y II de Fitzpatrick. Los caucásicos tienen un aumento de 10 veces la incidencia de melanoma comparado con los de raza negra, y de 7 veces comparados con los de raza indígena y criolla de América latina.<sup>7</sup> El cabello rojizo, los ojos claros, las efélides y otros marcadores de daño solar aumentan el riesgo 3 veces.<sup>18</sup>
2. Presencia de más de 50 nevos melanocíticos y/o displásicos. Las personas que presentan más de 50 nevos melanocíticos adquiridos tienen un factor de riesgo 3 veces superior al de la población normal, y las personas que tienen más de 100 nevos tienen un riesgo 7.6 veces mayor.<sup>19</sup> El síndrome de nevos

displásicos se caracteriza por: melanoma en uno o más familiares de primer grado, presencia de gran número de nevos melanocíticos (usualmente 50-100), principalmente en zonas no fotoexpuestas, algunos de los cuales pueden ser atípicos (más de 5 mm de diámetro, con pigmento y bordes irregulares, planos o con elevación central) con alteraciones estructurales y diferentes grados de atipia celular a la histopatología. También se pueden encontrar en forma aislada. La prevalencia de nevos displásicos es de un 5% en la población general y el riesgo relativo de desarrollar melanoma en estos pacientes es de 7,6 hasta 14,3.<sup>8</sup>

3. Nevos melanocíticos congénitos gigantes. Se presentan en 0.005% de los neonatos y miden mas de 20 cm. El riesgo de transformación maligna de un nevo melanocítico congénito es muy bajo, de 1 caso por 7,000. Sin embargo, se estima que el riesgo de transformación de un nevo melanocítico congénito gigante oscila entre el 5 al15%. La transformación se produce en la mayoría de los casos (60%) antes de los 5 años de edad.<sup>18,19</sup> Las características que se asocian con un riesgo mayor de transformación a melanoma son una edad temprana, localización sobre región de columna vertebral y la presencia de múltiples nevos satélite.<sup>21,22</sup>
4. Antecedentes personales o familiares de melanoma. La existencia de casos de melanoma familiar representa un factor de riesgo importante. Cerca del 10% de los melanomas aparecen en un contexto familiar, definido como el desarrollo de por lo menos dos melanomas en tres generaciones. Se relaciona con mutaciones del gen CDKN2A y menos frecuentemente del gen CDK4. El gen CDKN2A codifica 2 proteínas de supresión tumoral p16 y p19.<sup>23,24</sup>

5. Exposición a la radiación ultravioleta.<sup>14,19,22,23,25,26</sup> Se ha estimado que el 65% de los melanomas que ocurren en población de raza blanca se atribuyen a la exposición solar.<sup>26</sup> La exposición intermitente a altas dosis de rayos UV, en particular, la responsable de quemaduras en la infancia, parece aumentar el riesgo de melanoma, contrariamente a la exposición continua durante un largo periodo, incluso si la dosis recibida es mayor. El melanoma de extensión superficial se ha asociado a patrones recreativos de exposición solar, ocurre principalmente en piel expuesta al sol de manera intermitente y está altamente asociado con nevos melanocíticos precusores. El melanoma léntigo maligno ocurre en personas de edad avanzada, se asocia a exposición solar ocupacional y se desarrolla en piel expuesta posterior a un largo periodo de tiempo. Está bien establecido que las quemaduras solares en la infancia y en la adolescencia son un factor de riesgo universal para el desarrollo de melanoma maligno.<sup>28</sup>
6. Existencia previa de un melanoma. El riesgo relativo de desarrollar un segundo melanoma es 70 veces superior al de desarrollar un primer melanoma.

### **Cuadro Clínico**

El melanoma se clasifica en cuatro tipos, en función de su aspecto clínico, histopatológico, y del modo de progresión tumoral y estos son melanoma de extensión superficial, lentigo maligno, melanoma acral lentiginoso y melanoma nodular.<sup>29,30</sup> Cada uno de ellos tiene particularidades epidemiológicas y pronósticos diferentes. Pueden ser *in situ* o invasivos, con una fase de crecimiento

radial o una fase de crecimiento vertical, respectivamente. Las variedades más frecuentes en los ancianos son el melanoma acral lentiginoso y el melanoma nodular; mientras que en los jóvenes es el melanoma de extensión superficial.<sup>30</sup>

El lentigo maligno o melanosis de Dubreuilh representa entre el 4 y 10% de los melanomas. Se presenta en personas que rebasan la 6ta década de la vida con fototipos cutáneos I y II. Aparece en zonas fotoexpuestas como una macula parduzca que evoluciona durante varios años *in situ* antes de transformarse en un melanoma invasivo. Contrariamente a las otras formas de melanoma, el factor de riesgo esencial es la dosis acumulada de rayos UV.<sup>30</sup>

El melanoma nodular representa entre el 15 y 30%. Es un tumor de rápida evolución que se caracteriza por un crecimiento vertical desde el principio. Clínicamente se observa como una neoformación redondeada y semiesférica, de color azul o negro, bastante homogéneo, aunque en ocasiones amelanico. Puede estar ulcerado de forma espontánea, lo que refleja su agresividad. Debido a su rápida evolución por el tipo de crecimiento que presenta es el de peor pronóstico.<sup>2,30</sup>

El melanoma de extensión superficial es la forma de presentación más común en población caucásica (70%). Aparece entre la 4ta y 5ta década de la vida y se localiza principalmente en las extremidades inferiores en la mujer y en el tronco en el hombre. La fase de crecimiento radial suele preceder, en varios meses o incluso varios años a la fase de crecimiento vertical. La lenta evolución inicial de estas

lesiones permite su detección precoz. Tienen mejor pronóstico que el melanoma nodular; sin embargo, con un Breslow similar la supervivencia de los pacientes es comparable.<sup>2,30</sup>

El melanoma acral lentiginoso corresponde del 2-8% de los casos en personas de raza blanca. Es mucho más frecuente (35-60% de los casos) en las personas de piel negra y las de origen asiático o hispánico. La edad media de aparición es entre la 5ta y 6ta década de la vida. Comienza como una neoformación plana de color marrón o negra con bordes dentados, que se forma en algunos meses o algunos años. Las principales localizaciones son las palmas de las manos, las plantas de los pies, el lecho ungueal y las zonas periungueales.<sup>2,29-30.</sup>

El melanoma ungueal es una forma poco frecuente de presentación, con una incidencia de 0.1 por 100,000 habitantes por año.<sup>31</sup> Representa el 0.7% al 3.5% de todos los casos de melanoma.<sup>32</sup> Aunque no es muy común, cuando se presenta, conlleva peor pronóstico y menor sobrevida que el melanoma de otra topografía. Se desarrolla de los melanocitos de la matriz ungueal y puede afectar cualquier dedo; sin embargo, tiene predilección por el pulgar y el primer ortejo. Aunque no existe una imagen específica, clínicamente se presenta como una macula de color marrón o negra del lecho de la uña, como melanoniquia longitudinal, con onicodistrofia y en ocasiones ulceración. Sin embargo, una gran proporción del melanoma ungueal (15-65%) se reporta como amelánico. La melanoniquia longitudinal sospechosa es aquella que ha aparecido poco tiempo antes o se ha modificado, la que mide más de 6mm de ancho, tiene bandas múltiples en una

misma uña o aquellas cuya pigmentación llega hasta el pliegue ungueal lo que se conoce como signo de Hutchinson. Cuando se observan bandas pigmentadas en varias uñas, se trata generalmente de una pigmentación relacionada con el color de la piel o bien de origen iatrogénico. El diagnóstico de certeza solo puede establecerse mediante una biopsia ungueal y ésta deberá realizarse en toda pigmentación clínicamente sospechosa o persistente de la lámina ungueal. Con frecuencia el melanoma se encuentra en etapa más avanzada al momento del diagnóstico ya que si existe una pigmentación el paciente lo atribuye a trauma ungueal lo que demora la consulta médica. En algunas series el Breslow promedio al momento del diagnóstico se ha reportado de 3.5-4.7mm. Se ha documentado que los pacientes con Breslow menor de 2.5mm tienen una tasa de supervivencia a 5 años de 88%, en comparación con la tasa de supervivencia a 5 años del 40% para los pacientes con tumores mayor o igual a 2.5mm de profundidad.<sup>31,32</sup>

El melanoma en mucosas representa el 5% del total de los casos. Dentro de la región cervicofacial, el lugar más frecuente de aparición es la conjuntiva, seguido por la vía aérea superior y la cavidad oral. En la cavidad oral constituye una entidad extremadamente rara con una incidencia de 1.2 casos por 10 millones de habitantes al año. La localización más común es el paladar y la encía maxilar; aunque otros lugares de aparición son la encía mandibular, la mucosa bucal, la lengua y el suelo de la boca. Los síntomas incluyen el sangrado y raramente el dolor, que suelen aparecer de modo tardío. El sangrado se ha referido como el signo más frecuente al momento del diagnóstico y la presencia de pigmentación melánica se presenta solo en un tercio de los pacientes antes del diagnóstico. Por

lo general, el diagnóstico es a menudo difícil siendo la detección tardía con un peor pronóstico para el paciente. La supervivencia media tras el diagnóstico es de 1 a 2 años, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 5 al 38%.<sup>33</sup>

Menos del 2% de los melanomas son amelánicos. Se trata de lesiones en parche, en placa o neoformaciones esféricas rosadas o del color de la piel que pueden estar ulcerados. El diagnóstico clínico es difícil de establecer y suele ser tardío, lo que empeora el pronóstico.<sup>2</sup>

### **Diagnóstico**

El diagnóstico se realiza inicialmente con la regla del ABCD clínico para cambios sugestivos de la lesión pigmentada.<sup>34</sup> Sin embargo, algunos tipos de melanoma son de mayor dificultad diagnóstica como por ejemplo el melanoma nodular y el melanoma amelánico. Debemos detectar cambios en nevos existentes que sean sugerentes de malignidad. Además, usar como herramientas diagnósticas otras modalidades con las que estemos familiarizados como la dermoscopia, la dermoscopia con análisis computarizado, la microscopia confocal, dermoscopia multiespectral digital, ultrasonido de alta resolución, fotografías corporales totales, entre otros.<sup>35</sup> Si la sospecha diagnóstica se confirma con la ayuda de los métodos auxiliares es conveniente considerar la toma de biopsia para análisis histopatológico. Dicho procedimiento depende del tamaño de la lesión, ya que el dermatólogo puede hacer una biopsia excisional de inicio o referirlo con el cirujano oncólogo en caso de considerar necesario una linfadenectomía por ganglio centinela. El diagnóstico en etapas tempranas es la clave para un mejor



pronóstico, lo que ha incrementado los programas de prevención y detección oportuna.<sup>34-36</sup>

## **Estadíaaje**

El melanoma tiene un comportamiento biológico característico con un crecimiento intraepidérmico y un crecimiento dérmico. La fase de crecimiento dérmico o vertical, es indicativa de la capacidad para metastatizar. Dependiendo en que fase de crecimiento o invasión esté, cambia de forma significativa el pronóstico así como si la enfermedad es local o presenta ya compromiso linfático o visceral. Es por ello necesario una vez se diagnostica un melanoma proceder a su estadíaaje con fines pronósticos y terapéuticos.

La *American Joint Cancer Comission (AJCC)*, utiliza un sistema de estadíaaje basado en el estudio del TNM, que mediante la utilización de datos clínicos e histológicos en relación a las características del tumor, presencia y número de ganglios linfáticos afectados, las características de éstos (micrometástasis o macrometástasis) y la presencia o no de metástasis a distancia, permite clasificar a los melanomas en los estadios clínicos. Se divide a los pacientes en los que tienen enfermedad localizada (estadios I y II) con enfermedad ganglionar y regional (estadio III) y con metástasis a distancia (estadio IV) (Ver Tabla 1 y Tabla 2).<sup>2,19,22,27,34</sup>

## **Pronóstico**

El pronóstico depende de varios factores. Inicialmente, de la etapa de presentación al momento del diagnóstico. El grosor de Breslow es el parámetro histopatológico pronóstico con mayor impacto en la determinación de la supervivencia global a cinco años. El incremento en el grosor de la neoplasia está asociado con mayor riesgo de metástasis, intervalo corto libre de enfermedad y evolución fatal.<sup>6</sup> Otros factores considerados en la literatura como de valor pronóstico son el nivel de Clark, el género de los individuos afectados, la edad, la localización anatómica, el subtipo clínico-patológico, la actividad mitótica, el infiltrado inflamatorio y la presencia de ulceración.<sup>6,33,37-39</sup> En un estudio de 711 pacientes realizado en Suecia, se evaluaron los factores pronósticos descritos en la literatura. Se encontró que el grosor del tumor (>0.8mm), mayor nivel de Clark, ulceración, la presencia de melanoma nodular y una edad avanzada se asocian con un supervivencia menor; mientras que la localización en las extremidades y el sexo femenino se asocian con una sobrevida mejor.<sup>40</sup>

La fase *in situ* del melanoma tiene periodos variables de evolución, es muy prolongada en el léntigo maligno, mientras que en el melanoma de extensión superficial y en el acral lentiginoso, aproximadamente es de dos a tres años. El riesgo de compromiso ganglionar aumenta de forma paralela al aumento en el grosor del tumor. Cuanto mayor sea el Breslow, mayor el número de casos con ganglios linfáticos positivos. Rager E y colaboradores, en su estudio publican que las lesiones detectadas por un médico tienen en promedio menor grosor (0.40mm) en comparación con las detectados por el paciente (1.17mm) o por el cónyuge (1.00mm).<sup>23</sup> Otros estudios realizados también demuestran que la detección por

un médico, especialmente el dermatólogo, se asocia con una probabilidad mayor de presentar grosor menor o igual a 0.75mm en comparación con las lesiones detectadas por el paciente o su pareja.<sup>41-43</sup>

En resumen, en los pacientes con enfermedad localizada los factores pronósticos incluyen grosor de Breslow, presencia de ulceración, nivel de Clark, topografía del tumor primario, el sexo y la edad. En los pacientes con enfermedad loco-regional los factores pronóstico incluyen el número de ganglios positivos, compromiso ganglionar micro o macroscópico, presencia de extensión extra-ganglionar a tejidos blandos y la presencia de ulceración en el sitio del tumor primario. En los pacientes con enfermedad metastásica el pronóstico depende de los sitios y número de metástasis.<sup>44</sup> En la literatura anglosajona, se ha estimado que el 82 al 85% de los pacientes se presentan con enfermedad localizada (etapas I y II), 10 al 13% con enfermedad locoregional (etapa III) y el 2 al 5% con enfermedad metastásica a distancia (etapa IV). El pronóstico es excelente en pacientes con enfermedad localizada y con Breslow menor o igual a 1mm con supervivencia a largo plazo en 90% de los pacientes. La tasa de supervivencia a 5 años de 98% disminuye a 64% y 16% para enfermedad regional y con metástasis a distancia respectivamente.

## **Tratamiento**

El diagnóstico precoz es esencial para la curación. La extirpación cuando el melanoma está limitado a la epidermis y no sobrepasa la membrana basal, supone

una supervivencia del 100%. Cuando inicia la fase de crecimiento vertical, el pronóstico empeora y debe realizarse tratamiento del tumor primitivo, de la afectación ganglionar y de las metástasis si existen. Se encuentran disponibles diferentes tipos de tratamiento, algunos se consideran estándar y otros se encuentran en evaluación en ensayos clínicos.<sup>45,46</sup>

La cirugía es el tratamiento primario de todos los estadios del melanoma. Los márgenes quirúrgicos recomendados son de 0.5cm para los melanomas *in situ*, de 1 cm. para los melanomas con Breslow menor o igual a 1mm y de 2 cm cuando el grosor de Breslow es mayor. Es poco frecuente que los pacientes con Breslow menor a 1mm y sin ulceración presenten compromiso ganglionar. Sin embargo, el estudio de ganglio centinela está indicado en quienes presenten Breslow de 1mm o mayor por que determina el pronóstico global y la necesidad de resección ganglionar y de tratamiento adyuvante.<sup>45</sup>

La presencia o no de metástasis linfáticas regionales tiene un valor pronóstico en relación a la supervivencia. Si existen metástasis linfáticas, la supervivencia a los 5 años se reduce a un 30-50%. El riesgo de desarrollar metástasis linfáticas está en relación con el espesor del tumor primario. Los tumores *in situ* no presentan riesgo, los menores de 1 mm de Breslow tienen un riesgo bajo (<5%), mientras que los tumores de espesor de 1 a 4 mm tienen un riesgo de 20-25% de tener metástasis. En los pacientes en los que clínicamente se detecte la presencia de afectación ganglionar debe realizarse la extirpación ganglionar realizándose una disección ganglionar terapéutica.<sup>46</sup> Tras la realización del tratamiento quirúrgico, estos pacientes requieren tratamiento coadyuvante para aumentar el período libre

de enfermedad. Se han utilizado muchos tipos de tratamientos: quimioterapia, inmunoterapia inespecífica (tratamiento con el Bacilo de Calmette-Guerin, levamisol), inmunoterapia activa específica, inmunoquimioterapia, perfusión aislada en un miembro para melanomas de extremidades y radioterapia.<sup>45</sup>

El melanoma metastásico es, por lo general, incurable, la finalidad de los tratamientos en estos casos es paliativa. La quimioterapia más utilizada consiste en la administración de dacarbazina, que consigue respuestas parciales en el 15-25% de los pacientes, pero que generalmente suelen ser de corta duración.<sup>46</sup>

La diferencia pronóstica entre los melanomas delgados (Nivel I, y II) y los gruesos (III, IV y V), hace que en esta enfermedad la prevención y el diagnóstico precoz sean sumamente importantes. La educación médica tanto a los profesionales de salud como a la población en general es indispensable para diagnosticar melanoma maligno en etapas tempranas.

## **ANTECEDENTES**

No existe duda de que el diagnóstico tardío (DTar) es la principal causa de muerte por melanoma. En la literatura se han descrito diversos factores para la identificación tardía, aunque no se han determinado con precisión. Se ha mencionado que el medio socio-económico bajo, el sexo masculino, la edad avanzada, baja escolaridad, población no blanca, el vivir solo y el poco conocimiento acerca las lesiones melanocíticas son factores asociados al retraso en el diagnóstico.<sup>47-50</sup>

El autoexamen de la totalidad de la piel se considera un elemento importante para el DTem; sin embargo, se considera que solo el 10-20% de la población lo realiza mensualmente. En el 2004 en Australia, se realizó una encuesta en pacientes con alto riesgo para desarrollar cáncer de piel. Se incluyeron 3110 adultos mayores de 30 años con una tasa de respuesta del 66.9%; de estos pacientes, 804 reportaron haber realizado autoexploración del total de la piel durante el año anterior y 1055 lo realizaron en los últimos 3 meses. La autoexploración total de la piel se asoció con una edad menor de 50 años, mayor escolaridad, antecedentes de realizar examen completo de la piel por indicación del médico, antecedentes personales de cáncer de piel y un mayor interés sobre el tema.<sup>51</sup> Un estudio realizado por Carli y colaboradores, acerca de la auto-detección de melanoma en población mediterránea encontró que el 40.6% de los melanomas fueron detectados por el propio paciente, 18.5% por un dermatólogo, 15.2% por el médico familiar, 5% por otro especialista, 12.5% por la pareja del paciente y 8.2% por un amigo u otra persona. Las variables asociadas con la auto-detección de la lesión fueron el sexo femenino, edad joven, ausencia de nevos atípicos, conocimiento de la regla del ABCD y el hábito de la auto-exploración cutánea.<sup>52</sup> Los resultados de otro estudio realizado en 216 pacientes de Massachussets muestran que el 53% de los melanomas fueron descubiertos por el mismo paciente, 26% por el médico, 17% por algún miembro de la familia y el 3% por otra persona.<sup>53</sup>

Los estudios en la literatura muestran una asociación estadísticamente significativa en cuanto a la detección temprana en los pacientes del sexo femenino, con mayor escolaridad y con el hábito de realizar autoexploración de la

piel. Otros factores asociados son la presencia de nevos atípicos, el hecho de haber tenido una lesión benigna previamente extirpada, el conocimiento del riesgo personal o familiar de cáncer de piel y el color claro del cabello como determinantes para realizar autoexploración de la totalidad de la piel.<sup>54,55</sup> Se ha descrito que los pacientes con una historia familiar de melanoma, tienen una posibilidad de 2.7 veces mayor de presentar lesiones de menor grosor (95% CI, 1.6,4.7; P:0.0003) al momento del diagnóstico.<sup>56</sup>

Se ha documentado también la actitud de la población en relación a las actividades de detección de cáncer de piel. En un estudio realizado en 3 110 pacientes de 30 años o menos, el 45% de ellos deseaba una revisión de la piel y el 72% pensaba efectuar un auto-examen total de la piel en los próximos 12 meses. El sexo masculino presentó menor interés en los programas de detección; encontrándose que los factores que favorecen que la población se interese más son la presencia de antecedentes personales o familiares de cáncer de piel, alta susceptibilidad a presentarlo y un interés general en el tema.<sup>57</sup>

El retraso en el diagnóstico es más frecuente en los adultos mayores, en particular los mayores de 66 años, por la menor accesibilidad a los servicios médicos en general y en particular a dermatología aunado a la mayor co-morbilidad que afecta el pronóstico. Los resultados de este estudio hacen evidente que es necesaria la capacitación del adulto mayor y de sus esposas para la detección y reducción de la mortalidad específicamente en este grupo de edad.<sup>58</sup>

Es evidente que dentro del sistema de salud a nivel mundial, los que se encuentran en la mejor posición para la detección temprana de los pacientes con melanoma son el personal médico y para-médico en las unidades de atención primaria. En el año 2005, en Nueva Escocia, se publicó un estudio en el que se observó que los pacientes que asistían regularmente a atención primaria (2 a 5 veces durante el año anterior al diagnóstico de melanoma) presentaron 66% menor probabilidad de presentar un estadio avanzado y que éste se habría podido reducir hasta un 11.70% (IC<sub>95%</sub> 1.33-25.77) si todos los pacientes hubiesen consultado a su médico familiar al menos una vez al año.<sup>59</sup>

Un estudio realizado por Cassileth y colaboradores, donde se entrevistaron 275 pacientes, reporta que el tiempo promedio desde que el paciente notó la lesión por primera vez hasta el momento del diagnóstico fue de 1 año; con un promedio de seis meses desde el reconocimiento de la lesión hasta el momento de sospecha de que fuera una lesión maligna. En el 21% de los casos, transcurrió por lo menos un promedio de 2 meses, desde la revisión por un médico hasta el diagnóstico definitivo de melanoma y un 13% de ellos fueron diagnosticados mínimo cuatro meses después de su primer visita al médico.<sup>60</sup> Richard MA y colaboradores, en su estudio de 590 pacientes con melanoma, encontraron que el tiempo promedio desde que el enfermo notó la lesión sospechosa, el que transcurrió para la revisión por un médico y el que pasó para que la lesión fuera extirpada fue de 4 meses, 2 meses y una semana respectivamente.<sup>48</sup> En otro estudio publicado por Krige y colaboradores, de 250 pacientes estudiados, el 31.6% de ellos tardó mas de seis



meses en acudir al médico y el 46% de ellos acudió en etapas avanzadas ante la presencia de sangrado o ulceración.<sup>61</sup>

Generalmente, el factor más importante en el retraso del diagnóstico, se debe a la falta de conocimiento del propio paciente. Sin embargo, la localización en áreas acrales y la ausencia de pigmento en la lesión, se asocian a un retraso en el diagnóstico por parte del médico así como a una mayor frecuencia de acciones médicas incorrectas.<sup>62</sup> Los melanomas localizados en áreas no visibles son detectados con menor frecuencia por el médico, en comparación con los situados en topografía visible; además de que se asocian a un mayor grosor al momento del diagnóstico.<sup>63</sup> Un estudio realizado por Richard MA y colaboradores, mostró que el retraso en el diagnóstico por parte del médico fue menor, la actitud fue correcta con mayor frecuencia y el grosor del melanoma fue menor, en los casos que el paciente acudió a la consulta con un dermatólogo (54.7%) que cuando visitó a un médico general (33.4%). Este estudio muestra que la responsabilidad médica contribuye en un pequeño porcentaje al retraso en el diagnóstico y a la extirpación del melanoma.<sup>64</sup> Brochez L publicó en el 2001, un estudio en donde el tiempo desde la primera revisión por parte del médico hasta la extirpación de la lesión excedió 2.5 meses en el 25% de los pacientes investigados. El retraso en el diagnóstico por parte del médico se puede atribuir a un diagnóstico erróneo y/o a un retraso en la referencia del paciente al médico especialista.<sup>65</sup>

En el 2006 en Queensland Australia se realizó un estudio para determinar qué factores influyen en dicha población para acudir a consulta en relación a la

detección del melanoma. Se investigaron características sociodemográficas, factores de riesgo para cáncer de piel y la actitud del paciente hacia el cáncer de piel en relación con la asistencia o las razones para no acudir a consulta. En base en la comparación de 743 pacientes que acudían espontáneamente a clínicas de cáncer de piel en comparación con 298 que no acudían, se determinó que los pacientes que acuden estas clínicas son los que tienen entre 40 a 49 años, fototipo cutáneo claro, antecedentes personales de cáncer de piel, algún nevo sospechoso, múltiples nevos y quienes no han tenido una exploración de piel reciente. Los pacientes que no acudían refirieron ignorar que existían las clínicas, no tener tiempo o encontrarse lejos, o que recientemente se les había realizado una exploración de piel.<sup>66</sup>

El tener el antecedente de familiares con melanoma juega un papel importante en la detección de éstos. Un estudio realizado en 404 individuos, hermanos de los pacientes con diagnóstico de melanoma, reportó que el 62% de ellos habían realizado un auto-examen cuidadoso de su piel, 54% utilizaba de forma cotidiana filtro solar como protección, 27% habían sido explorados por un dermatólogo durante el año previo mientras que el 47% nunca había sido revisado por un dermatólogo.<sup>67</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

La incidencia del melanoma maligno se ha incrementado de manera global en los últimos años. De todos los tipos de tumor, es el que ha experimentado un aumento en su incidencia en los países occidentales, siendo el quinto cáncer más frecuente en los hombres y el sexto en las mujeres. En México, representa el 1.7% de todos los tipos de cáncer siendo la prevalencia en el Centro Dermatológico Pascua de 1 por cada 100,000 habitantes. Se ha demostrado que existen intervenciones para mejorar el DTem con bajo costo en tiempo y dinero, enfocados a la detección por profesionales de salud y la auto-detección. Aunque en México el melanoma no representa un problema de alto impacto en la salud pública por su baja prevalencia, es importante reflexionar que aproximadamente se esperan 1000 casos nuevos y 389 muertes anuales; que con el DTem y manejo apropiado la sobrevivida a 5 años es mayor de 90%.

Los programas de tamizaje y detección oportuna en algunos países, como Australia y Nueva Zelanda, han logrado que el diagnóstico se efectúe predominantemente en estadios tempranos. De acuerdo a los resultados obtenidos en la presente investigación se podrán generar intervenciones que reduzcan el porcentaje de diagnósticos tardíos para mejorar la sobrevivida de estos pacientes así como una disminución en los gastos que genera el tratamiento de pacientes en estadios avanzados.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En Australia, país en donde se implementaron las campañas de prevención contra el melanoma se observó una disminución de la incidencia, después de 15 años de inicio de la intervención. Las campañas de identificación temprana contribuyeron a la sensibilización de la población y a mejorar la capacidad de los profesionales en materia de diagnóstico. Esto trajo como consecuencia una disminución de la gravedad de los cuadros clínicos de los pacientes en el momento del diagnóstico, con el consiguiente aumento del tiempo medio de supervivencia de los pacientes.

Aunque existe escasa información al respecto de los factores que se han relacionado con el DTar aquellos reportados en la literatura son el desconocimiento de las clínicas de especialidad, falta de tiempo para acudir al médico, errores diagnósticos del médico de primer contacto, errores diagnósticos de los dermatólogos, mayor edad, sexo masculino, menor escolaridad, medio socio-económico bajo, el melanoma de tipo nodular y el amelanico.

En Latinoamérica y particularmente en México, prevalecen condiciones culturales, socio-económicas y de servicios de salud muy diferentes a los países de primer mundo, de donde son los datos ya conocidos. Además de ser una raza diferente con fenotipo cutáneo distinto. Aunque los datos para estimar la prevalencia de diagnóstico en estadios avanzados es deficiente se sospecha que es mayor a 70% (Breslow III o más). Aunado a esto, es importante determinar la ruta crítica que

sigue el paciente antes de llegar al lugar donde se establece el diagnóstico, para poder corregir los errores que se presentan a este nivel.

Por lo anterior surge la pregunta de investigación:

¿Qué características del paciente, de la atención médica y de las manifestaciones clínicas se asocian con el DTar de melanoma cutáneo en pacientes mayores de 18 años en población mexicana comparados con aquellos con DTem?

### **HIPÓTESIS GENERAL**

Las características del paciente, de la atención médica y de las manifestaciones clínicas se asocian con un DTar de melanoma cutáneo en pacientes mayores de 18 años en población mexicana comparados con aquellas características en pacientes con DTem, con una razón de momios de al menos 2.

### **HIPOTESIS ESPECÍFICAS**

Los pacientes que en el momento del diagnóstico presentan Breslow III o más (DTar) en comparación con estadios I y II presentan:

- Medio socioeconómico estratos bajos.
- Escolaridad baja.
- Menor acceso a los servicios de salud.
- Menor frecuencia de actividades de detección.
- Mayor retraso en la ruta diagnóstica.

- Visitan a más de un médico para llegar al diagnóstico.
- Mayor frecuencia de localización acral.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar cuáles características del paciente, de la atención médica y de las manifestaciones clínicas se relacionan con el DTar de melanoma cutáneo en pacientes adultos mexicanos y determinar la magnitud de esta asociación.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Comparar las características sociodemográficas de los pacientes en ambos grupos: (Edad, sexo, estado civil, escolaridad, lugar de nacimiento y estrato socioeconómico)
2. Comparar las características de acceso a los servicios de salud. (lugar de vivienda al momento de identificar la lesión, derechohabencia a algún servicio de salud, número de consultas médicas al año)
3. Comparar las diferentes actividades de detección y de conocimiento de cáncer de piel (Conocimiento de Cáncer de piel, medios de difusión del cáncer de piel, antecedentes familiares de cáncer de piel, autorevisión, revisión por parte del médico).
4. Determinar la ruta que siguió cada paciente desde que se percató de la lesión hasta el diagnóstico y tratamiento definitivo, determinando el tiempo de evolución entre cada acción y la especialidad y número de médicos consultados en dicho lapso.

5. Comparar las manifestaciones clínicas tanto subjetivas (del paciente) como objetivas (del médico) entre ambos grupos.

## **MATERIAL Y METODOS**

El estudio se llevara a cabo en el Centro Dermatológico Pascua con apoyo del Instituto Nacional de Cancerología, durante los meses de Diciembre del 2009 a Mayo del 2010.

### **Diseño:**

Casos y controles

### **Criterios de selección de la población de estudio:**

- Criterios de inclusión:
  - Pacientes de 18 años o mas, ambos sexos
  - Diagnóstico histológico de melanoma cutáneo.
  - *Definición de casos:* Pacientes con melanoma cutáneo nivel III o mas de Breslow.
  - *Definición de controles:* Pacientes con melanoma cutáneo nivel II o menor de Breslow.
- Criterios de exclusión:
  - Pacientes con antecedentes personales de cáncer de piel
  - Pacientes con otros padecimientos crónicos de la piel presentes durante un año previo al diagnóstico de melanoma.
- Criterios de eliminación:

- Pacientes en que no puedan ser localizados para aplicar los cuestionarios.
- Pacientes con expediente incompleto.
- Pacientes que no cuenten con el nivel de Breslow

### **Tamaño de muestra.**

Se utilizó la fórmula para comparación de proporciones con un poder de 80% alfa de 0.05, la variable independiente principal fue retraso en el proceso de atención médica; se considero que el 20% o menos del grupo control se expuso a retraso mayor de 3 meses. Se utilizó una razón de momios de al menos 2.

n=38 pacientes por grupo.

### **Muestreo:**

No probabilístico de casos consecutivos.

### **Mediciones:**

Se aplicará cuestionario estructurado.

### **Manejo estadístico**

Se describirán las características generales de ambos grupos, si son cuantitativas con medidas de tendencia central y de dispersión, si son cualitativas con porcentajes. Para medir la asociación de las variables independientes con la dependiente en los casos de variables cuantitativas se utilizarán pruebas de significancia estadística para comparación de medias y en caso de variables cualitativas razón de momios. Se efectuara análisis divariado y por ultimo multivariado para establecer el peso de cada variable independiente.

Los datos se capturaran y se analizaran en el programa SPSS V15.0



## **Factibilidad y aspectos éticos**

Este estudio se clasifica de riesgo inferior al mínimo ya que no se efectuará ningún procedimiento al paciente y los datos obtenidos por interrogatorio se manejarán en forma confidencial.

Se solicitará consentimiento informado por escrito.

## **Recursos**

Materiales:

Computadoras, artículos de oficina (papel, lápiz, fotocopias etc.)

Programa estadístico SPSS V 11

Consultorios

## **DEFINICIÓN DE VARIABLES**

### **Variable dependiente**

*Diagnóstico Tardío*

Definición conceptual (DC): El nivel de invasión de Breslow mide la profundidad del melanoma en milímetros:

- Breslow I: 1.00 mm o menos.
- Breslow II: 1.01mm – 2.00 mm.
- Breslow III: 2.01 mm - 4.0mm.
- Breslow IV: 4.01 mm o más.

Definición operacional (DO): Se utilizará el nivel de Breslow proporcionado por el reporte histopatológico de la lesión. La presencia de invasión ganglionar al momento del diagnóstico también se considerará como diagnóstico tardío.

Tipo de variable (TV): Cualitativa

Escala de medición (EM): Ordinal

Unidad de medición (UM): Nivel I, II, III y IV de Breslow o invasión ganglionar.

DTem: Breslow I y II.

DTar: Breslow III, IV o invasión ganglionar.

### **Variables independientes**

#### *Edad*

DC: Años cumplidos al momento de aplicar la encuesta.

TV: Cuantitativa.

UM: años.

#### *Sexo*

DC: Distinción entre hombre y mujer.

TV: Cualitativa nominal

UM: Femenino, Masculino

#### *Estado Civil*

DC: Condición de cada persona en relación con los derechos y obligaciones civiles.

TV: cualitativa nominal

UM: Soltero, casado, divorciado, unión libre, viudo.

#### *Escolaridad*

DC: Tiempo durante el cual se asiste a la escuela o a un centro de enseñanza.

TV: Cuantitativa

UM: años

*Estrato socioeconómico*

DC: Clase o nivel social. Será medida de acuerdo al método de Graffar mediante la aplicación de preguntas ya estandarizadas y mediante la suma de puntos se obtiene.

TV: Cualitativa Ordinal

UM:

- Estrato I, población con las mejores condiciones de vida: 4 a 6 puntos
- Estrato II, buenos niveles de vida pero sin los valores óptimos del I: 7 a 9 puntos.
- Estrato III, población con posibilidades de satisfacer las necesidades básicas además del desarrollo intelectual y de tener capacidades para disfrutar de beneficios culturales: 10 a 12 puntos.
- Estrato IV es la población en lo que se denomina pobreza relativa porque no alcanzan los niveles de vida satisfactorios de los estratos anteriores. Son grupos vulnerables a los cambios económicos, están privados de beneficios culturales: 13 a 16 puntos.
- Estrato V es la población en pobreza crítica, son las personas que. Están en condiciones de satisfacer las necesidades básicas: 17 a 20 puntos.

### *Acceso a los servicios de salud*

DC: variable compuesta que determina la oportunidad con que la población puede hacer uso de atención médica gubernamental y no gubernamental

DO: se medirá mediante 4 preguntas:

- Lugar de vivienda al momento de identificar la lesión.
- Pertenencia a seguridad social. (IMSS, ISSSTE, Seguro Popular, ISSEMYM u otros)
- Número promedio de veces que acudió con su médico general o familiar durante el año previo al diagnóstico.

TV: Cuantitativas: número de veces que acudió a consulta.

Cualitativas: lugar de vivienda al momento del diagnóstico, pertenencia a seguridad social, EM: variables cuantitativas: de razón

Cualitativas nominal dicotómica y politómica.

UM: Cuantitativas: 1,2 ....

Cualitativas: si, no. Respuestas a preguntas abiertas.

### *Actividades de detección y conocimiento por parte del paciente y personal de salud*

DC: Son las conductas encaminadas a identificar personas con la enfermedad que no han rebasado el horizonte clínico.

DO: Variable compuesta que se medirá con 6 preguntas:

- Antes de percatarse de la lesión sospechosa había escuchado o leído acerca del melanoma.
- Como se entero.
- Autoexploración de la piel.
- Su médico de atención primaria le indicó o efectuó exploración total de piel.
- Antecedentes de cáncer de piel en la familia

TV: cualitativa

EM nominal

UM: si, no, respuesta a pregunta abierta.

#### *Manifestaciones clínicas subjetivas*

DC. Son aquellas características de la lesión descritas por el paciente al haber detectado la lesión.

DO: Variable compuesta que se medirá con 3 preguntas:

- Presencia de lunar en el sitio de desarrollo del melanoma.
- Presencia del lunar desde el nacimiento.
- Motivos que obligaron al paciente a acudir al médico.

TV: Cualitativa nominal.

EM: Nominal

UM: Si, No y preguntas abiertas.

#### *Ruta desde la identificación de la lesión hasta el diagnóstico*

DC: El camino que siguió el paciente hasta ser diagnosticado.

DO: Variable compuesta; se tratará de reconstruir las conductas que llevo el paciente en un marco temporal desde que se percato directa o indirectamente de la lesión hasta el momento en que fue notificado del diagnóstico de melanoma.

- Quién identificó la lesión por primera vez.
- Tiempo transcurrido entre 1era detección y 1era consulta médica al respecto.
- Motivos por los cuáles no acudió antes.
- Especialidad del 1er médico al que acudió.
- Tiempo transcurrido entre consulta con el 1er médico al que acudió y el diagnóstico definitivo.
- Cuántos médicos vieron al paciente hasta que se llegó al diagnóstico definitivo.
- Especialidad del médico quien realizó el diagnóstico.
- Tiempo entre el diagnóstico e inicio del tratamiento.

TV: cuantitativas (tiempo) resto de variables cualitativas

EM: cuantitativa de razón y el resto nominales

UM: Días; Pregunta abierta

### *Manifestaciones clínicas objetivas*

DC. Son aquellas características de la lesión descritas en el expediente clínico:

DO: Variable compuesta que se medirá con 6 preguntas:

- Tamaño de la lesión en milímetros.
- Topografía: descripción del lugar donde se encuentra la o las lesiones.

- Crecimiento ganglionar al momento del diagnóstico.
- Variedad clínica: Acral lentiginoso, nodular, extensión superficial, lentigo maligno.
- Otras manifestaciones: ulceración, sangrado, dolor,

TV: cualitativas

EM: Nominal politómicas

UM: Extremidades, tronco etc. Ulceración, mancha etc. Acral lentiginoso, Nodular, Léntigo maligno etc.

## **DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO**

Posterior a la construcción y pruebas piloto del cuestionario estandarizado se procederá a a obtener los datos de los pacientes tanto en el Centro Dermatológico Pascua así como del INCAN, centro que apoyara al estudio. Se obtendrán los expedientes correspondientes. Se seleccionaran los pacientes con confirmación y estadificación histopatológica, de ellos se obtendrán los datos necesarios para localizarlos. De aquellos con con nivel I y II de Breslow se incluirán todos con excepción de aquellos que no se puedan localizar, dado el bajo número de pacientes que hay en este grupo. Del total de pacientes con nivel III o más de Breslow, se elegirá en forma aleatoria un número similar de pacientes a los controles; si se logra reclutar el tamaño total de la muestra se considerará terminado el reclutamiento.

La localización de los pacientes se efectuará a través de los registros de pacientes con el diagnóstico de Melanoma. A los participantes se les explicará el estudio y se les solicitará su consentimiento informado por escrito. Los pacientes serán identificados mediante los resultados de biopsia. Se clasificarán en dos grupos: casos (DTar) y controles (DTem). Se les entrevistará para contestar el cuestionario que aparece en los anexos. Para el control de calidad de los datos se seleccionará aleatoriamente 5% de los casos y 5% de los controles y se repetirá la obtención de los datos por la persona responsable seguido de la comparación con los datos obtenidos por la encuestadora.



## RESULTADOS

Se incluyeron 82 pacientes en el estudio, de los cuáles se les aplicó la encuesta a 78 de ellos. De los 78 pacientes, 64% (n=50) fueron mujeres y 36% (n=28) hombres con un rango de edad entre 19 y 87 años. Se dividieron en 2 grupos, aquellos de DTem y los de DTar. Se incluyeron 33 pacientes en el grupo de DTem y 45 en el de DTar. Las características sociodemográficas fueron similares en ambos grupos (ver Tabla 3). Se aplicaron pruebas estadísticas para corroborar la fuerza de asociación de dichas variables para analizar su participación como factores asociados al DTar y la única variable involucrada fue la escolaridad. Aquellos pacientes con menos de 9 años estudiados resultaron con un OR=0.34, (IC<sub>95</sub> (0.13 – 0.90),  $\chi^2=4.86 \rightarrow p=0.027$ ).

Para evaluar el acceso a los servicios de salud se evaluó tanto el lugar de vivienda, la derechohabencia a algún servicio de salud y el número de consultas al año. No demostraron asociación alguna (ver Tabla 4). Las actividades de detección así como el conocimiento de cáncer de piel fueron evaluadas mediante cinco variables donde la auto revisión de la piel del cuerpo es un factor determinante para procurar un DTem con un OR=6.88 (IC<sub>95</sub> (1.35 – 34.90),  $\chi^2=6.67 \rightarrow p=0.010$ ). Un 55% (n=43) de todos los pacientes de ambos grupos desconocían la existencia de cáncer de piel, el 45% (n=35) restante se enteró por diferentes medios (Gráfica 1).

Un 88% (n=29) del grupo de DTem y un 89% (n=40) del grupo de DTar confirmaron la presencia de un lunar en el sitio donde se desarrolló el melanoma, sin ser esto un factor asociado a la prontitud diagnóstica. Sólo un 4% (n=2) de los pacientes con DTar identificaron la presencia de este lunar desde el nacimiento, mientras que del otro grupo ninguno lo tenía desde esta fecha.

A todos los pacientes se les interrogó en forma de respuesta abierta cuál había sido el motivo por el cuál habían acudido a una consulta inicial con respecto al melanoma que padecían. Un 27% (n=9) de los pacientes con DTem acudieron por presentar crecimiento del lunar, mientras que un 29% (n=13) del otro grupo acudió por la falta de respuesta a tratamientos previos, evidentemente no los adecuados para el padecimiento. El resto de los motivos por los cuáles acudieron pueden observarse en la Gráfica 2.

La ruta diagnóstica fue otro de nuestros objetivos a evaluar, donde los tiempos fueron los principales blancos a medir, así como quienes habían participado en dicha ruta. Se definió el primer tiempo como aquel que transcurrió desde la 1era vez que alguien o el mismo paciente identificó la lesión hasta el momento que acudieron a la 1era consulta médica relacionada con el melanoma. Si existieron consultas previas por alguna otra patología estas no fueron tomadas en cuenta. Dividimos dicho tiempo entre aquellos que habían tardado 6 meses o menos y aquellos que tardaron mas de 6 meses en acudir por vez primera. Los pacientes que tardaron más de 6 meses en acudir tuvieron un riesgo casi 8 veces mayor de

tener un DTar que aquellos que acudieron de forma más temprana. (OR=7.69, IC<sub>95</sub> (2.7616 – 21.4266),  $\chi^2=14.92 \rightarrow p=0.0001$ ).

El segundo tiempo a medir fue aquel entre la 1era consulta y el diagnóstico definitivo. Se comparó entre aquellos que tardaron menos de 100 días en tener un diagnóstico definitivo y aquellos que tardaron más. Los pacientes a los cuáles el diagnóstico se retraso 100 días o más después de haber acudido a la 1era consulta resultaron con un riesgo 9 veces mayor de tener un DTar. (OR=9.41 IC<sub>95</sub> (1.9939 – 44.4155),  $\chi^2=10.39 \rightarrow p=0.0013$ ).

Finalmente el tercer tiempo a medir, fue aquel entre el diagnóstico definitivo y el tratamiento. Aunque no forma parte del objetivo del estudio ya que nuestro objetivo es detectar factores asociados con el diagnóstico, quisimos estudiarlo para tener una idea más clara de que tan rápido se proporciona el tratamiento en un sector de nuestro país para una patología tan grave como el melanoma. En ambos grupos, el rango en días que se tardaron para administrar el tratamiento fue de 2 días hasta 120 días, con un promedio en el grupo de DTem de 35 días y de 51 días en el de DTar.

Dentro de la ruta diagnóstica nos interesó determinar aquellas personas clave involucradas en la detección por vez primera de la lesión. La distribución de éstas se encuentra descrita en la Tabla 6. Para determinar una posible diferencia entre ser detectada por el mismo paciente o algún familiar en comparación si fue

detectada por algún médico de cualquier especialidad; se dividieron en estos 2 grupos para su análisis, sin encontrar alguna asociación estadística relevante. Ya habiendo detectado la lesión, investigamos los motivos para no acudir de forma expedita a ser valorados por algún médico, datos registrados en la Gráfica 3.

En el análisis de la ruta diagnóstica es de vital importancia determinar si juega un papel importante la especialidad del 1er médico a quien se visita así como el que hace el diagnóstico, el cuál puede ser el mismo o puede ser diferente. Aquellos pacientes que no acudieron con un dermatólogo de primera instancia tuvieron mayor riesgo de presentar un DTar, con un OR=4.42, (IC<sub>95</sub> (1.69 – 11.56),  $\chi^2=9.68 \rightarrow p=0.002$ ) (Ver Tabla 7). Así mismo, el que un dermatólogo no haya realizado el diagnóstico definitivo es un factor asociado, es decir, propicia un DTar, con un OR=8.5517, ( IC<sub>95</sub> (1.8065 – 40.4835),  $\chi^2=9.33 \rightarrow p=0.0023$ )( Ver Tabla 8).

Finalmente, el número de médicos involucrados en la ruta diagnóstica fue en promedio de 1.5 en el grupo de DTem y de 2.4 en el de DTar. Un 46% (n=36) de todos los pacientes, 67% (n=22) de DTem y un 31% (n=14) de DTar, fueron vistos por primera vez por un dermatólogo y de igual forma, fueron los que únicamente consultaron a un solo médico a lo largo de la ruta diagnóstica. Es decir, aquel que visitaron por primera vez fue la misma persona en realizar el diagnóstico. El 54% (n=42) restante, 33%(n=11) de DTem y 69% (n=31) de DTar, que no visitaron de primera instancia un dermatólogo, fueron aquellos que vieron 2 o más médicos durante la ruta diagnóstica. Por lo tanto, el que se visite a 2 o más médicos es un

factor asociado al DTar con un OR = 4.4286 ( IC<sub>95</sub> (1.6952 – 11.5696),  $\chi^2=9.68 \rightarrow p=0.0019$ ).

Los datos objetivos de la lesión fueron obtenidos del expediente clínico al momento de haber realizado el diagnóstico, encontrando asociaciones significativas. Como primera instancia, el diámetro en milímetros del melanoma correlacionó con un DTar. Los melanomas con diámetro mayor o igual a 10 mm tienen un riesgo 6.5 veces mayor de presentar un grosor de Breslow III o mayor (OR= 6.51, IC<sub>95</sub> (2.26 –18.7),  $\chi^2=13.29 \rightarrow p=0.0003$ ). La topografía más afectada fueron las extremidades inferiores en un 49% (n= 16) en el grupo DTem y 53% (n=24 )en el grupo DTar, sin mostrar asociación estadística significativa. En un 52% (n=17) en el grupo de DTem no se identificó ninguna otra alteración en la morfología de la lesión diferente de la lesión primaria en sí, mientras que en el 48% restante se describieron cambios de coloración. En el grupo de DTar, un 40% (n=18) describieron cambios en la coloración, es decir, diferentes tonos de pigmento; un 27% (n=12) con ulceración; un 11% (n=5) con sangrado activo y un 4% (n=2) con satelitosis. Al agrupar aquellos que tuvieron manifestaciones clínicas adicionales, reportadas en la historia clínica, a la lesión primaria en sí comparada con los que carecían de estas, obtuvimos un OR= 4.9, (IC<sub>95</sub> (1.76-13.69)  $\chi^2=9.95 \rightarrow p=0.002$ ).

La variedad clínica más frecuente en nuestro estudio fue la acral lentiginosa, en un 51% en ambos grupos (n=17 en el grupo control y n=23 en los casos), seguida de

la de extensión superficial en un 36% (n=12) en los controles y 31% (n=14) en los casos. Al asociar la presencia de ganglios al realizar la exploración física inicial con el DTar, nos obtiene un OR no significativo de 0.046 a pesar de que la  $p=0.0002$ . Finalmente, en la Gráfica 4 mostraremos la distribución de Breslow en nuestro estudio.

## **DISCUSIÓN**

Se han realizado un buen número de estudios tratando de determinar aquellos factores asociados a un DTem y como contraparte aquellos factores que contribuyen a un DTar. Hay numerosos estudios cuyo objetivo ha sido encontrar estas situaciones para poder corregirlas. Sin embargo, de acuerdo a la literatura consultada, no hay estudios de tal índole en nuestra población. En el presente estudio, gracias a la formulación de un cuestionario, nos encargamos de averiguar las características sociodemográficas, de acceso a los servicios de salud, conocimiento de la enfermedad así como actividades de detección, ruta diagnóstica y finalmente las manifestaciones clínicas tanto del paciente como las reportadas en el expediente. Hasta antes de la publicación de nuestro trabajo, no hay ningún estudio similar en población mexicana.

A diferencia de muchos trabajos de investigación, el tener datos de nuestra población si es relevante, ya que en numerosos puntos diferimos de países como Australia, Estados Unidos o Italia, de donde provienen algunas publicaciones. De entrada, los factores ya asociados con precisión a un DTar son un medio socioeconómico bajo, escolaridad baja, población no blanca, el vivir solo o ser soltero así como la falta de conocimiento de la existencia del melanoma. De entrada nos interesaba demostrar si estas variables ya identificadas previamente como factores asociados con el DTar también lo eran en nuestra población. A diferencia del resto de estudios publicados y en base a los antecedentes, decidimos investigar los factores asociados en varios rubros como se mencionó previamente, y en base a lo cuál describimos los resultados y serán analizados.

Al contrario de lo reportado en las publicaciones previas, dentro de las variables sociodemográficas estudiadas, únicamente la escolaridad tuvo relevancia con significancia estadística, el resto no lo fue. Sin embargo aunque otras variables no la tuvieron, hay datos importantes que comentar. La edad fue considerada un factor de riesgo y en nuestro estudio un 70% de los pacientes con DTem tuvieron menos de 60 años mientras que un 58% de los de DTar tuvieron más de 60 años. El vivir solo o estar soltero o viudo aunado al sexo masculino son factores de riesgo para un melanoma en estadios avanzados y por lo contrario en nuestro estudio un 78% de los pacientes con DTem eran solteros y un 56% de los de DTar tenían pareja, ya sea casados o en unión libre. En cuanto al estrato socioeconómico, los pacientes con DTem tuvieron un comportamiento muy similar y homogéneo, sin embargo aquellos con DTar tuvieron un 73% de pacientes en el Estrato IV y V que son los más bajos de acuerdo al método de Graffar que utilizamos.

Las variables utilizadas para medir el acceso a los servicios de salud tampoco resultaron relevantes en nuestro estudio y resultaron similares entre los 2 grupos de estudio. La mayor parte de nuestros pacientes fueron habitantes del Distrito Federal donde se presume hay acceso fácil a los servicios de salud. En cuanto a la derechohabencia a algún servicio de salud fue muy similar en ambos grupos y prácticamente la mitad contaba con ella mientras que la otra no, cuando en teoría aquellos pacientes derechohabientes a IMSS, ISSSTE, ISSEMYM o algún otro servicio deberían de haber estado dentro del grupo de DTem. Finalmente, casi un



70% de los pacientes en ambos grupos acudían de forma espontánea 2 o menos veces al año a consulta general. Está reportado en el estudio de Di Quinzio et al. que aquellos pacientes que acudían a consulta de 2 a 5 veces por año con su médico familiar disminuían el riesgo de tener un melanoma avanzado hasta en un 66%, sin embargo no fue un factor relevante en nuestro estudio. Es probable que solo demuestre el poco apego de nuestra población a acudir a un médico salvo cuando es estrictamente necesario o urgente.

El conocimiento del cáncer de piel es un factor ya determinado con precisión que se asocia con un melanoma diagnosticado en estadios tempranos. En nuestro estudio un 55% de los pacientes con DTem conocía su existencia vs. un 40% en el grupo de DTar. La diferencia no es importante entre los 2 grupos y estadísticamente no fue relevante. De aquellos pacientes que conocían la existencia del cáncer de piel, un porcentaje importante se enteraron por medio de la televisión y en segundo lugar por medios impresos como revistas o periódico. Esta información descriptiva puede servir para futuras campañas para incrementar el conocimiento de la población y promover que acudan al médico. Por el contrario de estudios reportados en los antecedentes, un 91% en el DTem y un 96% en el DTar no tenían ningún familiar con cáncer de piel.

La actividad de detección más trascendental fue la autorevisión de la piel. Aunque no investigamos el número de ocasiones en los que cada paciente lo hacía por año, la pregunta fue encaminada a si lo realizaban o no. Un 24% de los pacientes con DTem lo hacían mientras que sólo un 4% de los DTar lo hacían. Aquellos

pacientes que no lo hacen resultaron con un riesgo casi 7 veces mayor de presentar un melanoma en fases avanzadas. Además, en estudios previos, como el de Carli y cols, se reporta que hasta un 40.6% de los melanomas son detectados por el propio paciente, y en el de Koh y cols hasta un 53%, además de que la autoexploración frecuente en sí propicia un diagnóstico temprano. Aún así, dentro de los estudios de la ruta diagnóstica casi un 50% en ambos grupos detectaron la lesión los mismos pacientes. Es probable que a pesar de esto el paso a seguir es la educación acerca de la gravedad de lo que observan para de esta forma no retrasar el segundo paso que es acudir de inmediato a revisión. La revisión por parte del médico familiar o el médico al que el paciente habitualmente consulta es fundamental. En nuestro país no hay un sistema del todo estructurado de medicina de primer contacto, salvo aquellos derechohabientes a algún servicio de salud. Aún así, es un defecto importante en el diagnóstico no sólo del Melanoma sino probablemente de otras patologías ya que solo un 3% del grupo de DTem fueron revisados de la piel como una actividad rutinaria de la exploración física en algún momento, mientras que nadie del grupo de DTar fue revisado de la piel en busca de lesiones sospechosas.

Estudiar los tiempos en la ruta diagnóstica fue fundamental ya que es clave agilizar el diagnóstico para lograr una detección temprana. Un 78% de los pacientes con DTem tardaron igual o menos de 6 meses en acudir al médico una vez detectada una lesión sospechosa, solo un 29% de aquellos con DTar lo hicieron en ese lapso, siendo una tardanza en este momento un factor de riesgo importante. Si comparamos nuestros resultados con la de los estudios publicados,

usualmente el tiempo entre el descubrimiento de la lesión y el diagnóstico definitivo es en promedio de 6 meses, sin embargo aquí detectamos que tan solo para acudir a consulta por vez primera el promedio de tiempo fue de 9.5 meses en el DTem y de 20 meses en DTar. Los motivos que los pacientes refirieron para no acudir rápidamente es en su mayoría el no darle importancia a lo que tienen, lo cuál radica en la falta de conocimiento del melanoma como cáncer potencialmente letal.

En el caso del segundo tiempo que es entre la 1era consulta y el diagnóstico definitivo también resultó un factor de riesgo de hasta 9 veces mayor el tardar más de 100 días. Se asume que una vez observada la lesión, no debería haber retraso en el diagnóstico. El problema que se plantea es que al parecer no se tiene al melanoma como una opción diagnóstica. Esto genera un retraso probablemente por la aplicación de otros tratamientos no indicados o la visita a varios especialistas hasta llegar a un diagnóstico certero. El promedio de tiempo que se tardaron en diagnosticar a los pacientes de DTem fue de 50 días vs. 100 días de los de DTar. De nuevo, son cifras mayores que las de estudios anglosajones.

Decidimos investigar el tiempo entre el diagnóstico y tratamiento aunque no fuera objetivo del estudio, resultando en una media de 35 días en el grupo de DTem y 50 en los de DTar. Dicha diferencia puede atribuirse a muchos factores, incluso el factor del Estrato Socioeconómico para poder pagar el tratamiento indicado o también que un paciente con un melanoma que clínicamente aparenta estar en

estadios más avanzados requiere de estudios más complejos que pueden contribuir a la tardanza del tratamiento.

Para nosotros como investigadores dermatólogos resultó de extrema importancia el encontrar que el acudir de 1era instancia con un dermatólogo es un factor de extrema importancia para lograr un diagnóstico temprano siendo un factor protector de acuerdo a los resultados estadísticos. De igual forma, todos aquellos que acudieron sólo con un médico a lo largo de la ruta diagnóstica fueron aquellos que acudieron con un dermatólogo desde un inicio. Un 94% de los pacientes con DTem al final fueron diagnosticados por un dermatológico contra un 64% del grupo de DTar. Por lo tanto podemos concluir que el papel del dermatólogo es fundamental en la detección temprana y oportuna del melanoma.

Las características clínicas obtenidas del expediente son datos esperables que correlacionen con un DTar dadas las características clínicas de melanoma ya descritas. El diámetro, la presencia de ganglios con características patológicas a la exploración física así como características clínicas adicionales de la lesión se asociaron con un grosor mayor de Breslow.

Recopilando, podemos decir que en un sector de la población mexicana los factores asociados al diagnóstico tardío del melanoma son: una escolaridad menor o igual a 9 años (Básica), el no realizar una autoexploración de la piel con regularidad, tardarse más de 6 meses en acudir al médico después de haber detectado una lesión sospechosa o de un probable melanoma, el acudir de

primaria instancia con un médico que no sea especialista en dermatología para evaluar la lesión pigmentada, una tardanza mayor a 100 días para llegar a un diagnóstico definitivo, acudir con más de un médico en la búsqueda de un diagnóstico, que el diagnóstico definitivo no sea realizado por un dermatólogo, tener un diámetro de la lesión pigmentada mayor a 10 mm, la presencia a la exploración física de crecimiento y datos patológicos ganglionares y manifestaciones clínicas adicionales como numerosos tonos de pigmento, ulceración y sangrado de la lesión.

Es de importancia tomar en cuenta los resultados de este estudio para valorar a futuro estudios de mayor dimensión donde seguramente se reproducirá lo encontrado en nuestro trabajo. De igual forma es imperativo la realización de campañas tanto en la población general como en el personal médico, en primer lugar para promover la detección por parte del mismo paciente, una vez logrado esto, que el paciente acuda pronto con un médico, de preferencia dermatólogo en caso de la detección de una lesión pigmentada sospechosa. Pero de igual forma, capacitar a los médicos en general para no confundir una patología potencialmente letal como el melanoma y por lo tanto retrasar el diagnóstico. Un melanoma diagnosticado de forma temprana puede salvar la vida del paciente y disminuir los altos costos que genera un melanoma en etapas avanzadas.

## **ANEXOS**

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

#### **FACTORES ASOCIADOS AL DIAGNÓSTICO TARDIO DE MELANOMA**

Yo, \_\_\_\_\_ entiendo que soy voluntario para un estudio donde se determinarán los factores asociados al DTar de melanoma maligno. El propósito es obtener información que ayude a entender porqué en algunos casos pacientes que presentan melanoma se identifican en etapas avanzadas, mi colaboración consiste en contestar preguntas acerca de mi persona y de la atención médica que se me proporcionó antes de mi enfermedad, se me ha informado que en ningún momento se me realizará ningún procedimiento con fines de este estudio. Estoy al tanto de mi diagnóstico y sé que este estudio no implica modificaciones en mi tratamiento solamente se requiere de mi colaboración para llenar un cuestionario. Entiendo también que los datos que yo proporcione serán confidenciales y que puedo hacer cualquier pregunta a mis médicos, así como retirarme del estudio en cualquier momento

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

\_\_\_\_\_

NOMBRE Y FIRMA DE TESTIGO

\_\_\_\_\_

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR RESPONSABLE

\_\_\_\_\_

FECHA \_\_\_\_\_



## ACCESO DE LA ATENCIÓN A LOS SERVICIOS DE SALUD ANTES DEL DIAGNÓSTICO DE MELANOMA

1. Lugar donde vivía **cuando identificó por primera vez la lesión** (Población y estado de la república)  
\_\_\_\_\_
2. ¿Contaba usted con algún servicio de atención médica como IMSS, ISSSTE etc.? (En caso de respuesta afirmativa indicar cuál)  
SI NO  
¿Cuál? \_\_\_\_\_
3. ¿Cuántas veces POR AÑO, ACOSTUMBRABA ACUDIR con su médico general o familiar antes de QUE SE PERCATARA POR PRIMERA VEZ DE La lesión? \_\_\_\_\_consultas.

## ACTIVIDADES DE DETECCIÓN DEL PACIENTE, DEL PERSONAL DE SALUD O MEDIOS DE COMUNICACIÓN

### “Antes de identificar la lesión sospechosa”:

1. ¿Se había enterado que en la piel se podía desarrollar cáncer?  
SI  
NO
2. ¿Cómo se entero? (puede seleccionar más de una respuesta)
  - Lo vio en la televisión
  - Lo escuchó en el radio
  - Lo leyó en una revista, periódico u otro material impreso
  - La informó un médico
  - La informó otro profesional de salud (no médico)
  - Otro \_\_\_\_\_
3. ¿Usted acostumbraba revisarse toda la piel de su cuerpo?  
SI  
NO
4. ¿Su médico la revisó de la piel alguna vez para detectar si tenía alguna lesión sospechosa?  
SI  
NO
5. ¿Tenía usted algún familiar con cáncer de piel antes de notar la lesión sospechosa?  
SI  
NO

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS identificadas POR EL PACIENTE AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO:

1. ¿Tenía usted un “lunar” u otra lesión en el sitio donde se desarrollo el melanoma?  
SI ¿Especificar  
cual? \_\_\_\_\_  
NO
2. ¿Ese “lunar” u otra lesión lo tenía desde el nacimiento?  
SI  
NO
3. ¿Cuáles fueron los síntomas que lo obligaron a acudir al médico?  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



## RUTA DIAGNÓSTICA

1. ¿Quién fue la primera persona que le detectó la lesión?  
\_\_\_\_\_
2. ¿Cuánto tiempo transcurrió desde que usted o alguien identificó la lesión hasta que fue por primera vez a consulta relacionada con la lesión?  
\_\_\_\_\_años\_\_\_\_\_meses.
3. ¿Por qué motivo no acudió antes a visitar al médico?
  - falta de tiempo
  - falta de dinero
  - "pensé que no era importante"
  - porque no sabía que podía ser cáncer
  - otras \_\_\_\_\_
4. ¿El primer médico con el que acudió fue?  
Medico General o Familiar  
Dermatólogo  
Oncólogo  
Otro \_\_\_\_\_
5. ¿Cuánto tiempo pasó desde su consulta con el primer médico hasta que se le realizó el diagnóstico definitivo?  
\_\_\_\_\_años \_\_\_\_\_meses
6. ¿Durante ese tiempo cuántos médicos la vieron?  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
7. ¿Qué especialidad tenía el médico que le realizó el diagnóstico?  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
8. ¿Cuánto tiempo transcurrió desde que le dijeron que se trataba de melanoma hasta que le iniciaron el tratamiento?  
\_\_\_\_\_meses\_\_\_\_\_días

## DESCRIPCIÓN DE LA LESIÓN AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO (llenar uno por lesión)

1. Tamaño: \_\_\_\_\_mm
2. Topografía afectada: (señalar cuál)
  - Extremidad inferior derecha
  - Extremidad inferior izquierda
  - Tronco
  - Extremidad superior derecha
  - Extremidad superior izquierda
  - Cara
  - Piel cabelluda
  - Otras localizaciones
3. Nivel de Breslow:
  - I
  - II
  - III
  - IV

4. Presencia ganglionar clínica al momento del diagnóstico

SI

NO

5. Variedad clínica:

- Acral lentiginoso
- Nodular
- Extensión superficial
- Léntigo maligno
- Amelánico

6. Manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico:

- Cambio de coloración
  - Prurito
  - Dolor
  - Sangrado
  - Satelitosis
  - Otra \_\_\_\_\_
-

## TABLAS

**Tabla 1. Clasificación TNM del Melanoma**

<b>Clasificación T</b>	<b>Espesor</b>	<b>Ulceración</b>
T1	≤ 1.0 mm	a:sin ulceración y nivel II/III ulceración o nivel IV/V      b:con
T2	1.01-2.0 mm	a:sin ulceración      b:con ulceración
T3	2.01- 4.0 mm	a:sin ulceración      b:con ulceración
<b>Clasificación N</b>	<b>No. de ganglios metastásicos</b>	<b>Tipo de afección ganglionar</b>
N1	1 ganglio	a:micrometastasis* b:macrometastasis**
N2	2-3 ganglios	a:micrometastasis* b:macrometastasis**
N3	4 o más ganglios metastásicos o metástasis en tránsito o satelitosis sin ganglios metastásicos.	
<b>Clasificación M</b>	<b>Localización</b>	<b>DHL Sérica</b>
M1a	Piel distante, subcutánea o metástasis linfática.	Normal
M1b	Metástasis pulmonares	Normal
M1c	Otras metástasis viscerales      Cualquier metástasis a distancia	Normal Elevada

\*: Micrometástasis se definen tras el estudio de la biopsia del ganglio centinela o de la linfadenectomía electiva.

\*\* : Macrometástasis se definen como las metástasis linfáticas clínicamente detectables y confirmadas mediante linfadenectomía terapéutica o cuando las metástasis linfáticas muestran afectación extra capsular macroscópica.

**Tabla 2. Definición de los grupos de estadiaje del melanoma cutáneo.**

Estadiaje clínico*				Estadiaje patológico**			
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	Cualquier T	Cualquier N	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a/b	N2c	M0
				IIIC	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	Cualquier M	IV	Cualquier T	Cualquier N	Cualquier M

\*El estadiaje clínico incluye el microestadiaje del melanoma primario y la valoración clínica y radiológica de la presencia de metástasis. Por acuerdo debe ser utilizada tras la extirpación completa del melanoma primario y el estudio clínico para la presencia de metástasis regionales y a distancia.

\*\*El estadiaje anatómo-patológico incluye el microestadiaje del melanoma primario y la información patológica de los ganglios linfáticos regionales tras la linfadenectomía parcial o completa. Los pacientes con el estadiaje patológico 0 o IA constituyen una excepción ya que no requieren estudio patológico de los ganglios linfáticos.

De Balch CM, Buzzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DB y col. Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19:3635-48.

**Tabla 3. Características Sociodemográficas de los pacientes**

Características	Diagnóstico Temprano n=33	%	Diagnóstico Tardío n=45	%	Valor P
<b>Edad</b>					
< 60 años	23	70	19	42	0.100
> 60 años	10	30	26	58	
<b>Sexo</b>					
Masculino	12	36	16	36	0.941
Femenino	21	64	29	64	
<b>Estado Civil</b>					
Sin pareja	25	76	20	44	0.72
Con pareja	8	24	25	56	
<b>Escolaridad</b>					
≤ 9 años (Básica)*	17	52	34	76	0.0207
> 9 años (Superior)	16	48	11	24	
<b>Ocupación</b>					
No remunerado	17	52	12	27	0.208
Remunerado	16	48	33	73	
<b>Estrato Socioeconómico</b>					
Estrato II y III	14	42	12	27	0.538
Estrato IV y V	19	58	33	73	

\* Básica (Primaria y Secundaria)

**Tabla 4. Acceso a los Servicios de Salud**

Características	Diagnóstico Temprano n=33	%	Diagnóstico Tardío n=45	%	Valor P
<b>Lugar de Vivienda al identificar la lesión</b>					
Distrito federal	23	70	24	53	3.85
Edo de Mex. y OE	10	30	21	47	
<b>Derechohabiente a algún servicio de salud</b>					
Si	18	55	21	47	0.233
No	15	45	24	53	
<b>Número de consultas al año</b>					
≤ 2	22	67	31	69	0.835
> 2	11	33	14	31	

**Tabla 5. Conocimiento de Cáncer de Piel y Actividades de Detección**

Características	Diagnóstico Temprano n=33	%	Diagnóstico Tardío n=45	%	Valor P
<b>Conocimiento de existencia del cáncer de piel</b>					
Si	18	55	18	40	0.203
No	15	45	27	60	
<b>Auto-Revisión de la Piel del Cuerpo</b>					
Si	8	24	2	4	0.010
No	25	76	43	96	
<b>Revisión del Médico de la Piel del Cuerpo</b>					
Si	1	3	0	0	0.240
No	32	97	45	100	
<b>Familiares con Cáncer de Piel</b>					
Si	3	9	2	4	0.408
No	30	91	43	96	

**Tabla 6. Primera persona que detectó la lesión**

1° persona que detecto la lesión	Diagnóstico Temprano n=33	%	Diagnóstico Tardío n=45	%	Valor P
Mismo paciente	16	49	23	51	0.116*
Cónyuge	6	18	7	16	
Hijo	5	15	12	27	
Médico general	4	12	2	4	
Dermatólogo	2	6	0	0	
Ginecólogo	0	0	1	2	
Mismo paciente o familiar	27	82	42	93	
Médico o especialista	6	18	3	7	

\* OR=0.32, IC<sub>95</sub> (0.07 – 1.39),  $\chi^2=2.47$

**Tabla 7. Especialidad del 1er médico consultado por la lesión**

Especialidad	Diagnóstico Temprano n=33	%	Diagnóstico Tardío n=45	%	Total	Valor P
Médico General o Familiar	8	24	31	69	39	0.002*
Dermatólogo	22	67	14	31	36	
Cirujano Oncólogo	2	6	0	0	2	
Cirujano General	1	3	0	0	1	
Dermatólogo	22	67	14	31	36	
Otro médico especialista	11	33	31	69	42	

\* OR=4.42, IC<sub>95</sub> (1.69 – 11.56),  $\chi^2=9.68 \rightarrow p=0.002$

**Tabla 8. Especialidad del médico que hizo el diagnóstico definitivo**

Especialidad	Diagnóstico Temprano n=33	%	Diagnóstico Tardío n=45	%	Total	
Dermatólogo	31	94	29	64	60	
Cirujano Oncólogo	2	6	15	33	17	
Médico General	0	0	1	3	1	
Dermatólogo	31	94	29	64	60	<b>Valor P</b>
Otro médico especialista	2	6	16	36	18	0.0023*

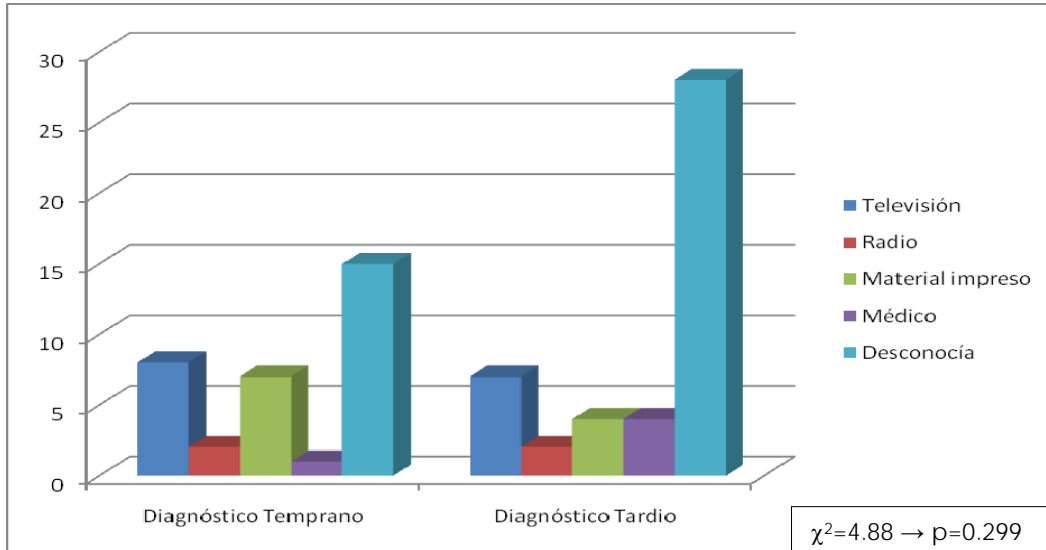
\*OR=8.5517, IC<sub>95</sub> (1.8065 – 40.4835),  $\chi^2=9.33 \rightarrow p=0.0023$

**Tabla 9. Características de la Lesión**

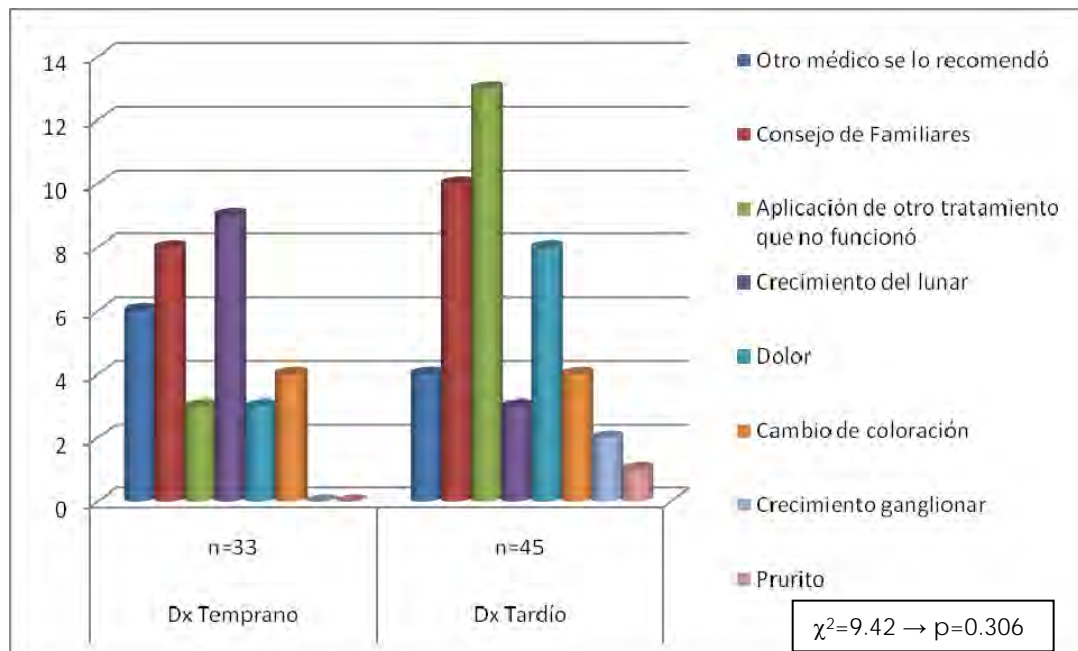
Características	Diagnóstico Temprano n=33	%	Diagnóstico Tardío n=45	%	Valor P
<b>Diámetro</b>					
< 10 mm	18	55	7	16	0.0003
≥ 10 mm	15	45	38	84	
<b>Topografía</b>					
Extremidades inferiores	16	49	24	53	0.111
Extremidades superiores	6	18	9	20	
Tronco	7	21	9	20	
Cabeza	4	12	3	7	
<b>Ganglios positivos a la exploración física</b>					
Si	1	3	18	40	0.0002
No	32	97	27	60	
<b>Variedad clínica</b>					
Acral lentiginoso	17	52	23	51	0.368
Diseminación superficial	12	36	14	31	
Nodular	1	3	6	13	
Léntigo Maligno	3	9	2	5	
<b>Otras manifestaciones clínicas</b>					
Cambios de coloración	16	48	18	40	0.002
Ulceración	0	0	12	27	
Sangrado	0	0	5	11	
Satelitosis	0	0	2	4	
Ninguna	17	52	8	18	

## GRAFICOS

**Gráfica 1. Forma de enterarse de la existencia del Cáncer de Piel**

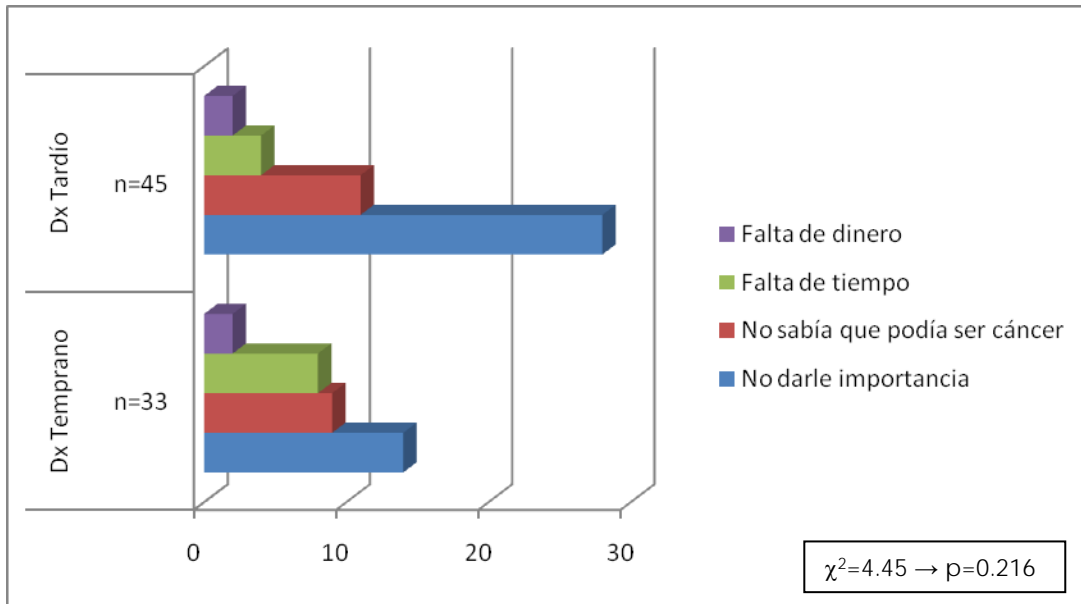


**Gráfica 2. Motivos para acudir a consulta por 1ª vez por la lesión**

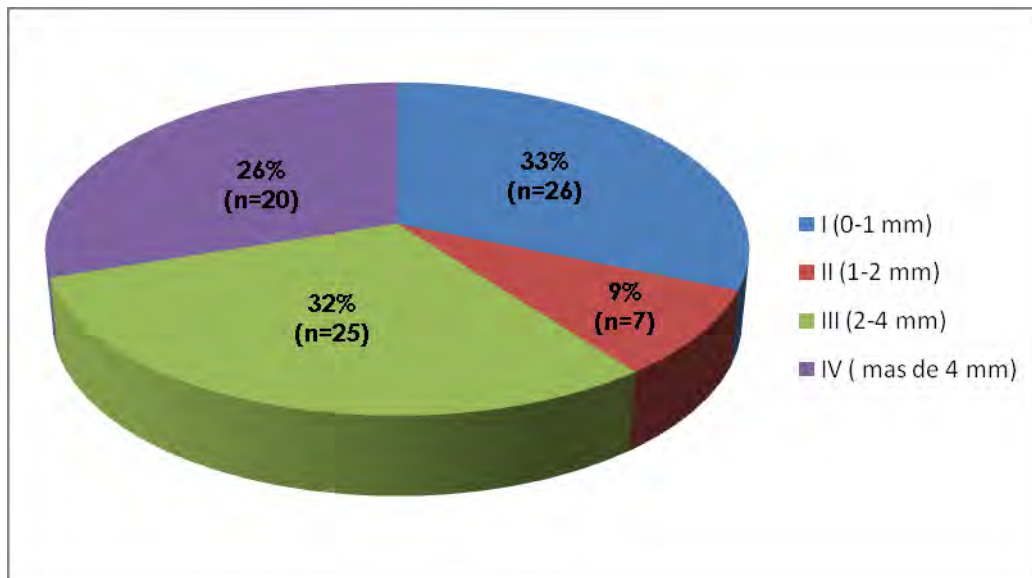




**Gráfica 3. Motivos para no acudir antes a consulta.**



**Gráfica 4. Nivel de Breslow**



## BIBLIOGRAFIA

1. Melanoma Fact Sheet. The Melanoma Research Foundation
2. Lange J, Fecher L, Sharfman W, et al: Chapter 73-Melanoma. En: Abelloff M, Armitage J, Niederhuber J, et al. *Abelloff's Clinical Oncology*, 4<sup>ta</sup> Ed. EUA, Churchill Livingstone Elsevier, 2007.
3. Diepgen T, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002; 146(S:61)1-6.
4. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 2009; 27(1):3-9
5. Tucker M. Melanoma epidemiology. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;383-395.
6. Soberanes-Cerino, Herrera-Goepfert. Melanoma cutáneo primario: factores de pronóstico en pacientes mexicanos. *Actas de Dermatología y Dermatopatología* 2005;5:22-29
7. Alfeiran RA, Escobar AG, Barreda BF, Herrera GA. Epidemiología del melanoma de piel en México. *Rev Inst Nal Cancerol (Mex)* 1998;44:168-174
8. Gutiérrez Vidrio RM, Cortés Lozano N. Confrontando al melanoma en el siglo XXI. *Med Cutan Iber Lat Am* 2007;35(1):3-13
9. Martínez-Saíd H, Cuéllar-Hubbe M, Barrón-Velasquez E, Padilla RA, Herrera-Gómez A, López-Graniel CM. Epidemiology of cutaneous melanoma in Mexico (1982-2002). *Eur J Surg Oncol* 2004;30:163.
10. Parada RJ, Pineda CB, León DG. Melanoma maligno cutáneo. Perfil epidemiológico en México. *Gaceta Mex Oncol* Abril-Junio, 2003;2:17-22.

11. Martínez-Said H. El primer consenso nacional de expertos en melanoma. *Gac Med Oncol* 2005; 4,supl2:11-13.
12. Gallegos-Hernández JF. Melanoma cutáneo. La importancia de la fotoprotección y del diagnóstico oportuno. *Cir Ciruj* 2008; 76:363-366.
13. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:43-66.
14. Strouse J, Fears T, Tucker M, Wayne A. Pediatric Melanoma: Risk Factor and Survival Analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results Database. *J Clin Oncol* 2005;23:4735-4741
15. Montiel A, Herrera-Calderon F, Galicia-Ramos J, Carrillo-Pérez Melanoma maligno. Estudio de 51 casos. *Cir Ciruj* 2000;68:114-119
16. Hu S, Soza-Vento R, Parker D, Kirsner R. Comparison of Stage at Diagnosis of Melanoma Among Hispanic, Black and White Patients in Miami-Dade County, Florida. *Arch Dermatol* 2006;142:704-708
17. Garbe C, Buttner P, Bertz J, et al. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. *Cancer* 1995; 75:2499-2506
18. Schaffer JV, Rigel DS, Kopf AW, Bolognia JL. Cutaneous melanoma- Past, present and future. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: S65-9.
19. Goldstein B, Goldstein A. Diagnosis and Management of Malignant Melanoma. *Am Fam Physician* 2001;63:1359:1368
20. Watt A, Kotsis S, Chung K. Risk of Melanoma Arising in Large Congenital Melanocytic Nevi: A Systematic Review. *Plast Reconst Surg* 2004;113:1968-1974

21. Joan Bett B. Large or multiple congenital melanocytic nevi: Occurrence of cutaneous melanoma in 1008 persons. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:793-797
22. Melanoma. Practice Guidelines in Oncology - v.2.2006 National Comprehensive Cancer Network.
23. Rager E, Bridgeford E, Ollila D. Cutaneous Melanoma: Update on Prevention, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Am Fam Physician* 2005;72:269-276
24. Nelson AA, Tsao H. Melanoma and genetics. *Clin Dermatol* 2009; 27(1):46-52.
25. Cormier J, Xing Y, Ding M, Lee J, Mansfield P. Ethnic Differences Among Patients With Cutaneous Melanoma. *Arch Intern Med* 2006;166:1907:1914
26. Cho E, Rosner B, Feskanich D, Colditz G. Risk Factors and Individual Probabilities of Melanoma for Whites. *J Clin Oncol* 2005;23:2669-2675
27. Burton R. Malignant Melanoma in the Year 2000. *Ca Cancer J Clin* 2000;50:209-213
28. Katsambas A, Nicolaidou E. Cutaneous Malignant Melanoma and Sun Exposure. *Arch Dermatol* 1996;132:444-449
29. Doben A, MacGillivray D. Current concepts in cutaneous melanoma: malignant melanoma. *Surg Clin N Am* 2009; 89:713-725.
30. McDivitt-Duncan L. The classification of cutaneous melanoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23:501-513.

31. Banfield C, Dawber R. Nail Melanoma: a review of the literature with recommendations to improve patient management. *Br J Dermatol* 1999;141:628-632
32. High W, Quirey R, Guillen D, Muñoz G, Taylor S. Presentation, Histopathologic Findings, and Clinical Outcomes in 7 Cases of Melanoma in Situ of the Nail Unit. *Arch Dermatol* 2004;140:1102-1106
33. González R, Naval L, Martos P, Hyun S, Rodríguez F. Melanoma de la mucosa oral. Casos clínicos y revisión de la literatura. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:264-71
34. Tsao H, Atkins M, Sober A. Management of cutaneous melanoma. *N Eng J Med* 2004; 351:998-1012.
35. Psaty E, Halpern A. Current and emerging technologies in melanoma diagnosis: the state of the art. *Clin Dermatol* 2009; 27:35-45
36. Goodson AG, Grossman D. Strategies for early melanoma detection: Approaches to the patient with nevi. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:719-735.
37. Crocetti E, Magnone L, Giovanni Lo d, Paolo C. Prognostic variables and prognostic groups for malignant melanoma. The information from Cox and Classification And Regresión Trees analysis: an Italian population-based study. *Melanoma Res* 2006;16:429-433
38. Leiter U, Buettner P, Eignetler T, Garbe C. Prognostic Factors of Thin Cutaneous Melanoma: An Analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Clin Oncol* 2004;22:3660-3667

39. Landman G, Muller H, Fillus J, Maceira J, Marques M. Consenso para informar el diagnóstico anatomopatológico del melanoma cutáneo. *Actas de Dermatología y Dermatopatología* 2005;5:16-21
40. Masback A, Olsson H, Westerdahl J, Ingvar C, Jonsson N. Prognostic factors in invasive cutaneous malignant melanoma: a population-based study and review. *Melanoma Res* 2001;11:435-45
41. Fischer NM, Schaffer JV, Berwick M, Bolognia JL. Breslow depth of cutaneous melanoma: impact of factors related to surveillance of the skin, including prior skin biopsies and family history of melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:393-406
42. Epstein DS, Lange JR, Gruber SB, Mofid M, Koch SE. Is physician detection associated with thinner melanomas? *JAMA* 1999;281:640-643
43. Schwartz JL, Wang TS, Hamilton TA, Lowe L, Sondak VK. Thin primary cutaneous melanomas: associated detection patterns, lesion characteristic, and patient characteristic. *Cancer* 2002; 95:1562-1568
44. Demiere M, Cheng C, Millar D, Geller S. Early Detection of Thick Melanomas in the United States. *Arch Dermatol* 2005;141:745-750
45. Yao K, Balch G, Winchester D. Multidisciplinary treatment of primary melanoma. *Surg Clin N Am* 2009; 89:267-281.
46. Wargo J, Tanabe K. Surgical management of melanoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009; 23:565-581.
47. Van Durme D, Ferrante J, Pal N, Wathington D, Roetxheim R, Gonzalez E. Demographic Predictors of Melanoma. Stage at Diagnosis. *Arch Dermatol* 2000;9:606-611

48. Richard MA, Grob JJ, Avril MF, Delaunay M, Gouverner J. Delay in diagnosis and melanoma prognosis (I) : the role of patients. *Int J Cancer* 2000;89:271-279
49. Miller DR, Geller AC, Wyatt SW, Halpern A, Howell JB. Melanoma awareness and self-examination practices: results of a United States survey. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:962-970
50. Baumert J, Plewig G, Volkenandt M, et al. Factors associated with a high tumour thickness in patients with melanoma. *Br J Dermatol* 2007; 156(5):938-944.
51. Atiken J, Janda M, Lowe J, Elwood M, Ring IT. Prevalence of Whole-Body Skin Self-Examination in a Population at High Risk for Skin Cancer (Australia). *Cancer Cases Control* 2004;15:453-63
52. Carli P, De Giorgi V, Palli D, Florence, Maurichi A. Self-detected cutaneous melanomas in Italian patients. *Clin Exp Dermatol* 2004 ; 29 :593-596
53. Koh HK, Miller DR, Geller AC, Clapp RW, Mercer MB. Who discovers melanoma? Patterns from a population-based survey. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:914-919
54. Carli P, De Giorgi V, Palli D, Maurichi A, Mulas P. Dermatologist detection and skin self examination are associated with thinner melanomas : results from a survey of the Italian Multidisciplinary Group on Melanoma. *Arch Dermatol* 2003;139:607-612
55. Oliveria SA, Christos PJ, Halpern AC, Fine JA, Barnhill RL. Evaluation of factors associated with skin self-examination. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,1999;8:971-978

56. Brady MS, Oliveria SA, Christos PJ, Berwick M, Coit DG. Patterns of detection in patients with cutaneous melanoma. *Cancer* 2000;89:342-347
57. Janda M, Youl PH, Lowe JB, Elwood M, Ring IT. Attitudes and intentions in relation to skin checks for early signs of skin cancer. *Prev Med* 2004;39:11-18
58. Swetter SM, Geller AC, Kirkwood JM. Melanoma in the older person. *Oncology* 2004;18:1187-96
59. Di Quinzio ML, Dewar RA, Burge FI, Veugelers PJ. Family physician visits and early recognition of melanoma. *Can J Public Health*. 2005; 96:136-9
60. Cassileth BR, Temoshok L, Frederick BE, Walsh WP, Hurwitz S. Patient and physician delay in melanoma diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:591-598
61. Krige JE, Isaacs S, Hudson DA, King HS, Strover RM. Delay in the diagnosis of cutaneous malignant melanoma. A prospective study in 250 patients. *Cancer* 1991;68:2064-2068
62. Betti R, Vergani R, Tolomio E, Sanambrogio R, Crosti C. Factors of delay in the diagnosis of melanoma. *Eur J Dermatol* 2003; 13:183-188
63. Nagore E, Oliver N, Moreno-Picot S, Fortea JM. Primary cutaneous melanoma in hidden sites is associated with thicker tumours- a study of 829 patients. *Eur J Cancer* 2001;37:79-82
64. Richard MA, Grob JJ, Avril MF, Dealunay M, Gouvernet J. Delays in diagnosis and melanoma prognosis (II) : the role of doctors. *Int J Cancer* 2000;89:280-285



65. Brochez L, Verhaeghe E, Bleven L, Naevaert JM. Time delays and related factors in the diagnosis of cutaneous melanoma. *Eur J Cancer* 2001;37:843-848
66. Youl P, Janda M, Elwood M, Lowe J, Ring I. Who attends skin cancer clinics within a randomized melanoma screening program? *Cancer Detect Prev.* 2006;30:44-51
67. Geller AC, Emmons K, Brooks DR, Zhang Z, Powers C. Skin cancer prevention and detection practices among siblings of patients with melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:631-638
68. Blum A, Brand CU, Ellwanger U, et al. Awareness and early detection of cutaneous melanoma: an analysis of factors related to delay in treatment. *Br J Dermatol* 1999; 141:783-787.
69. Baade PD, English Dr, Youl PH, et al. The relationship between melanoma thickness and time to diagnosis in a large population-based study. *Arch Dermatol* 2006; 142(11):1422-1427.
70. Blum A, Ingvar C, Avramidis M, et al. Time to diagnosis of melanoma: same trend in different continents. *J Cutan Med Surg* 2007; 11(4):137-144.
71. Geller A, Elwood M, Swetter S, et al. Factors related to the presentation of thin and thick nodular melanoma from a population-based Cancer Registry in Queensland Australia. *Cancer* 2009; 115:1318-1327.