

INDICE

	Página
I. INTRODUCCION	
I.1. Epidemiología	1
I.2. Factores de riesgo de melanoma cutáneo	5
I.3. Lesiones precursoras de melanoma	16
I.4. Formas anatomoclínicas	22
I.5. Diagnóstico	
Diagnóstico clínico	28
Diagnóstico anatomopatológico	37
Diagnóstico de extensión	39
I.6. Historia natural de la enfermedad	45
I.7. Estadiaje de la enfermedad. Sistemática de clasificación	50
I.8. Factores pronósticos	
Factores de pronóstico clínico	53
Factores de pronóstico histológico	57
Factores de pronóstico molecular	60
I.9. Tratamiento	
Cirugía del melanoma	66
Tratamiento adyuvante en el melanoma	70
Tratamiento de le enfermedad generalizada	71
I.10. Expresión inmunohistoquímica conjunta de p53 y Ki67 en el melanoma cutáneo. Pérdida de heterocigosidad.	74
II. OBJETIVOS	82
III. MATERIAL Y METODOS	83
IV. RESULTADOS	112
V. DISCUSION	185
VI. CONCLUSIONES	211
VII. BIBLIOGRAFIA	213

RELACION DE FIGURAS Y TABLAS**FIGURAS**

1. Máximas incidencias mundiales de MM en el periodo 1988-1992.
2. Máximas incidencias europeas de MM en el periodo 1988-1992.
3. Algoritmo diagnóstico en la microscopía de epiluminiscencia.
4. Estratos de edad
5. Sexo
6. Color de ojos
7. Color de pelo
8. Fototipo
9. Número de nevus
10. Profesión
11. Exposición solar
12. Quemaduras solares en la infancia
13. Tumor previo
14. Cáncer visceral asociado
15. Forma anatomoclínica
16. Imagen clínica de SSM en el brazo izquierdo
17. Melanoma de extensión superficial (SSM). Infiltración epidérmica pagetoide.
18. Imagen clínica de MN
19. Melanoma Nodular (MN). Ausencia de crecimiento radial.
20. Imagen clínica de MLA
21. Melanoma lentiginoso acral (MLA): Crecimiento lentiginoso (Derecha).
Infiltración intraepidérmica (Izquierda).
22. Imagen clínica de MP
23. Melanoma Polipide (MP): Crecimiento excéntrico con escasa infiltración
dérmica.
24. Pigmentación
25. Tamaño del tumor (Diámetros mayor y menor)
26. Localización
27. Aparición de metástasis

28. Espesor de Breslow (agrupado)
29. Medición de espesor de Breslow con regla micrométrica
30. Nivel de Clark
31. Presencia de ulceración
32. Ulceración: Sustitución de epidermis por costra de fibrina.
33. Celularidad
34. Melanoma: Celularidad Epitelioide con marcadas atipias nucleares
35. Melanoma: Celularidad Fusocelular
36. Melanoma: Celularidad Mixta. Presencia de células epitelioides y fusocelulares.
37. Melanoma: Celularidad balonizante. Celulas balonizantes atípicas.
38. Melanoma: Células pequeñas de aspecto linfocitoide.
39. Actividad mitótica
40. Melanoma: Escasa actividad mitótica
41. Melanoma: Intensa actividad mitótica
42. Infiltrado linfocitario
43. Infiltrado linfocitario ligero, moderado e intenso (A,B,C). El infiltrado de PMN en melanomas no ulcerados no es factor pronóstico (D).
44. Presencia de elastosis
45. Presencia de satelitosis
46. Melanoma: Invasión angiolímfática
47. Positividad p53
48. Localización p53
49. Melanoma: Intensa expresión de p53
50. Positividad Ki-67
51. Localización Ki-67
52. Melanoma: Moderada expresión moderada de Ki-67
53. Melanoma: Intensa expresión de Ki-67
54. Localización HMB45
55. Melanoma: HMB45. Expresión inmunohistoquímica focal.
56. Localización S-100
57. Melanoma fusocelular: Expresión inmunohistoquímica de S-100
58. Pérdida de heterocigosidad p53
59. Análisis de pérdida de heterozigosidad (LOH) del gen p53 mediante amplificación por PCR del exón 4. **A:** Electroforesis en gel de agarosa al 4%

teñido con bromuro de etidio, de los productos amplificados por PCR. **B:** Electroforesis de los productos de PCR tras ser digeridos con la endonucleasa de restricción. Las muestras 1, 3, 4, 9,10 y 12 presentan pérdida de heterocigosidad (LOH). Las muestras 2, 5, 6, 7, 8 y 11 muestran un patrón heterocigoto.

- 60.** Edad, Tiempo de evolución y Tiempo libre de enfermedad
- 61.** Diámetro mayor, Diámetro menor y Espesor de Breslow
- 62.** Barras de error comparativas de diámetro mayor
- 63.** Barras de error comparativas de diámetro menor
- 64.** Sexo (Bivariante de comparación de Melanomas metastásicos)
- 65.** Estratos de edad (Bivariante de comparación de Melanomas metastásicos)
- 66.** Espesor agrupado (Bivariante de comparación de Melanomas metastásicos)
- 67.** Ulceración (Bivariante de comparación de Melanomas metastásicos)
- 68.** Expresión de p53 (Bivariante de comparación de Melanomas metastásicos)
- 69.** Expresión de Ki-67 (Bivariante de comparación de Melanomas metastásicos)
- 70.** Comparación del Espesor entre nuestra serie y la cohorte de Balch (Balch, 2001).

TABLAS

1. Diferencias entre tumores pigmentados benignos y malignos.
2. Método ABCD para EPL
3. Método de Menzies para EPL.
4. Regla de los 7 puntos de Argenzziano para EPL.
5. Criterios diagnósticos de MC microinvasor e invasor.
6. Clasificaciones T,N y M (Balch CM,2001).
7. Clasificación por estadíos (Balch CM,2001).
8. Recogida de datos clínicos en pacientes con Melanoma Maligno
9. Recogida de datos histológicos en pacientes con Melanoma Maligno
10. Variables cuantitativas relacionadas con la aparición de metástasis
11. Variables categóricas relacionadas con la aparición de metástasis
12. Variables cuantitativas relacionadas con la aparición de ulceración
13. Variables categóricas relacionadas con la presencia de ulceración
14. Variables cuantitativas relacionadas con la forma anatomoclínica
15. Variables categóricas relacionadas con la forma anatomoclínica
16. Variables cuantitativas relacionadas con el espesor de Breslow
17. Variables categóricas relacionadas con el espesor de Breslow
18. Variables categóricas relacionadas con el espesor de Breslow medido de forma continua.
19. Variables cuantitativas relacionadas con el espesor de Breslow medido de forma continua
20. Variables ordinales asociadas con el espesor de Breslow
21. Contrastes de igualdad de medias de edad según las variables cualitativas
22. Correlación entre edad y variables cuantitativas y ordinales.
23. Contrastes de igualdad de medias de variables cuantitativas según sexo.
24. Contrastes de independencia de sexo con parámetros categóricos.
25. Contrastes de igualdad de medias de variables ordinales según sexo.
26. Contrastes de igualdad de medias de variables cuantitativas según p53.
27. Contrastes de igualdad de medias de variables cuantitativas según Ki-67.
28. Contrastes de independencia de Ki-67 con parámetros categóricos.
29. Contrastes de igualdad de medias de variables cuantitativas según LOH.
30. Contrastes de independencia de LOH con parámetros categóricos.

- 31.** Relación porcentual entre las variables LOH y grado de expresión de Ki-67.
- 32.** Clasificación de los individuos observados/predichos (corte en 0.5)
- 33.** Coeficientes del modelo predictivo.
- 34.** Bivariante de Melanomas metastásicos de extremidades y cabeza y cuello con parámetros cuantitativos.
- 35.** Bivariante de Melanomas metastásicos de extremidades y cabeza y cuello con parámetros cualitativos.