

# TREBALL DE RECERCA

## EL MELANOMA

ESTUDI DESCRIPTIU DELS PACIENTS I ELS TUMORS

## RESUM

El melanoma és un càncer de pell que no és molt comú però que té una mortalitat més alta que els altres càncers de pell. Aquest treball, que està centrat en el melanoma, està dividit en dues parts. La primera part és la part teòrica, on estan explicades les característiques més importants del melanoma que són necessàries per entendre l'altra part del treball. En la part pràctica, s'ha creat una base de dades on estan inclosos tots els melanomes diagnosticats a l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova durant l'any 2013. Aquesta base de dades conté les característiques dels pacients i les característiques dels melanomes. Varen ser analitzades les característiques de 69 pacients. En total, un 55% dels pacients estudiats eren homes mentre que el 44,9% eren dones. La mediana d'edat dels pacients era de 59 anys. El lloc més comú del tumor era el tronc (39,7%). El tipus de melanoma més freqüent va ser el melanoma d'extensió superficial (n=46). Com que el melanoma pot ser perillós, és important fer campanyes educatives, ja que un percentatge alt segueix diagnosticant-se tard.

## ABSTRACT

Melanoma is a skin cancer which is not very common but has a higher mortality than other skin cancers. This work, which is focused on melanoma, is divided in two parts. The first part is the theoretical part, where the most important characteristics of melanoma, which are necessary for the understanding of the other part of the work, are included. In the practical part, a database has been created where all cutaneous malignant melanomas diagnosed in the "Hospital Universitari Arnau de Vilanova" throughout 2013 are included. This database contains the characteristics of patients and the characteristics of melanoma. The characteristics of 69 patients were analysed. A total of 55,07% of the patients studied were men and 44,93% were women. The average age of the group was 59 years. The most common tumour site was the trunk (39,7%). The most frequent clinical-pathologic subtype was superficial spreading melanoma (n= 46). As melanoma can be dangerous, it is important to do educative campaigns because a high percentage are diagnosed too late.

# ÍNDIX

<b>1. INTRODUCCIÓ .....</b>	<b>7</b>
<b>2. MARC TÈÒRIC .....</b>	<b>8</b>
2.1. CÀNCERS DE PELL.....	8
2.2. CONCEPTE DE MELANOMA.....	9
2.3. CAUSES.....	10
2.4. EPIDEMIOLOGIA .....	12
2.4.1. Incidència i mortalitat .....	12
2.4.2. Distribució geogràfica.....	12
.....	14
2.5. ASPECTE CLÍNIC .....	16
2.5.1. Característiques clíniques.....	16
2.5.2. Tipus de melanoma .....	18
2.6. DIAGNÒSTIC .....	20
2.7. ESTADIFICACIÓ I PRONÒSTIC .....	21
2.7.1. Estadificació.....	21
2.7.2. Evolució i pronòstic .....	23
2.8. TRACTAMENT .....	24
2.8.1. Cirurgia .....	24
2.8.2. Immunoteràpia.....	24
2.8.3. Quimioteràpia, bioquimioteràpia, radioteràpia .....	24
2.8.4 Fàrmacs davant dianes moleculars.....	25
2.9. PREVENCIÓ .....	26
2.9.1. Prevenció primària.....	26
2.9.2. Prevenció secundària.....	26
2.10. ASSOCIACIÓ DE MELANOMA AMB ALTRES CÀNCERS .....	28
<b>3. ESTUDI ESTADÍSTIC I DESCRIPTIU .....</b>	<b>30</b>
3.1. HIPÒTESIS .....	30
3.2 OBJECTIUS .....	30
3.3. MATERIALS I MÈTODES .....	31
3.3. RESULTATS .....	33
3.3.1. Anàlisi estadístic descriptiu de les característiques del pacients .....	33
3.3.2. Anàlisi estadístic descriptiu de les característiques del melanoma.....	40

3.3.3. <i>Anàlisi de correlació entre diferents variables</i> .....	47
<b>4. DISCUSSIÓ</b> .....	<b>59</b>
4.1. CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS.....	59
4.2. CARACTERÍSTIQUES DELS MELANOMES.....	60
4.3. ESTUDIS DE CORRELACIÓ ENTRE ALGUNES VARIABLES ESCOLLIDES .....	60
<b>5. CONCLUSIONS</b> .....	<b>64</b>
<b>6. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES</b> .....	<b>66</b>

# ÍNDIX DE TAULES I FIGURES

FIGURA 1. INCIDÈNCIA ESTIMADA DEL MELANOMA MUNDIAL EN ELS 2 SEXES. (GLOBOCAN,2012).....	13
FIGURA 2. INCIDÈNCIA ESTIMADA DEL MELANOMA EN EUROPA EN ELS 2 SEXES. (GLOBOCAN, 2012) .....	14
FIGURA 3. INCIDÈNCIA ESTIMADA EUROPA DEL MELANOMA EN ELS HOMES AL 2012 (EUCAN,2012).....	14
FIGURA 4. INCIDÈNCIA I MORTALITAT ESTIMADA DEL MELANOMA EN EUROPA AL 2012 EN LES DONES .....	15
FIGURA 5. MELANOMA ASIMÈTRIC AMB UNA VORA IRREGULAR. ....	16
FIGURA 6. MELANOMA DE TONS NEGRES I TORRATS.....	16
FIGURA 7. MELANOMA DE DIFERENTS COLORS. ....	17
FIGURA 8. SIGNE DE "L'ANEQUET LLEIG".....	17
FIGURA 9. MELANOMA D'EXTENSIÓ SUPERFICIAL.....	18
FIGURA 10. MELANOMA NODULAR LOCALITZAT AL COLL AMB ULCERACIÓ. ....	18
FIGURA 11. MELANOMA NODULAR SENSE ULCERACIÓ. ....	18
FIGURA 12. MELANOMA SOBRE LENTIGEN MALIGNA LOCALITZAT A LA CARA. ....	19
FIGURA 13. MELANOMA LENTIGINÓS ACRAL LOCALITZAT LA PLANTA DEL PEU. ....	19
FIGURA 14. DERMATOSCOPI MANUAL UTILITZAT AL HUAV DE LLEIDA.....	20
FIGURA 15. SEXE DELS PACIENTS.....	37
FIGURA 16. EDAT EN EL MOMENT DEL DIAGNÒSTIC .....	38
FIGURA 17. COLOR DELS ULLS DELS PACIENTS.....	38
FIGURA 18. COLOR DEL CABELL DELS PACIENTS.....	39
FIGURA 19. FOTOTIPUS DELS PACIENTS. ....	39
FIGURA 20. DANY ACTÍNIC QUE PRESENTEN ELS PACIENTS.....	40
FIGURA 21. ESTACIÓ DE LA DATA DEL DIAGNÒSTIC.....	45
FIGURA 22. TIPUS DE MELANOMA. ....	45
FIGURA 23. LOCALITZACIÓ DEL MELANOMA.....	46
FIGURA 24. GRUIX DE BRESLOW DEL MELANOMA.....	46
FIGURA 25. RISC DE PRODUIR METÀSTASIS DEL MELANOMA .....	47
FIGURA 26. DISTRIBUCIÓ DE L'EDAT DEL MELANOMA EN REFERÈNCIA AMB EL SEXE .....	51
FIGURA 27. RELACIÓ DEL SEXE AMB EL GRUIX DE BRESLOW.....	52
FIGURA 28. RELACIÓ DEL SEXE AMB EL TIPUS DE MELANOMA.....	52
FIGURA 29. RELACIÓ DEL SEXE AMB LA LOCALITZACIÓ DEL MELANOMA.....	53
FIGURA 30. RELACIÓ ENTRE L'EDAT I EL GRUIX DE BRESLOW.....	53
FIGURA 31. RELACIÓ ENTRE L'EDAT I LA LOCALITZACIÓ DEL MELANOMA.....	54

FIGURA 32. RELACIÓ ENTRE ELS ANTECEDENT PERSONALS DE CÀNCER I EL SEXE. ....	54
FIGURA 33. RELACIÓ ENTRE ELS ANTECEDENTS PERSONALS DE CÀNCER I L'EDAT.....	55
FIGURA 34. RELACIÓ ENTRE ELS ANTECEDENTS PERSONALS DE CÀNCER (EN %) I EL DANY ACTÍNIC.....	55
FIGURA 35. RELACIÓ ENTRE ELS ANTECEDENTS PERSONALS DE CÀNCER (EN %) I EL FOTOTIPUS .....	56
FIGURA 36. RELACIÓ DE L'EXTENSIÓ DE LA MALALTIA AMB EL SEXE (EN %). ....	56
FIGURA 37. RELACIÓ DE L'EXTENSIÓ DE LA MALALTIA AMB L'EDAT (EN %). ....	57
FIGURA 38. RELACIÓ DE LA LOCALITZACIÓ DEL MELANOMA (EN %) AMB EL TIPUS DE MELANOMA. .....	57
FIGURA 39. RELACIÓ DE L'EDAT AMB EL TIPUS DE MELANOMA (EN %).....	58
FIGURA 40. RELACIÓ DEL GRUIX DE BRESLOW AMB EL TIPUS DE MELANOMA (EN %).....	58

# 1. INTRODUCCIÓ

El melanoma és el càncer de pell més greu. Diagnosticat a temps pot curar-se però en estats més avançats pot donar moltes complicacions i inclús arribar a produir la mort.

És un problema sanitari ja que la seva freqüència està augmentant ràpidament i encara, quan es dissemina, no disposem de tractaments totalment efectius.

Com que la única causa coneguda del melanoma és l'exposició al sol, és important treballar en campanyes que conscienciïn a la població sobre aquest perill. Per altra part, també és important que la gent sàpiga de la seva existència i del seu aspecte perquè el puguin reconèixer fàcilment si el desenvolupen i poder anar al metge quan aquest tumor encara sigui curable.

En aquest treball s'ha fet un estudi dels pacients diagnosticats de melanoma a l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida durant l'any 2013, partint d'una base de dades en la que s'han tingut en compte diferents característiques del pacient i característiques del melanoma

## 2. MARC TÈÒRIC

### 2.1. CÀNCERS DE PELL

El càncer de pell és una malaltia produïda pel creixement de cèl·lules canceroses (o malignes) a partir de qualsevol dels diferents tipus de cèl·lules normals que formen la pell.

És el càncer més freqüent en persones de raça blanca.

Hi ha molts tipus diferents de càncer de pell, però els principals són tres. Els més comuns són el càncer de les cèl·lules basals i el càncer de les cèl·lules escamoses. Aquests tipus de càncers de pell es denominen carcinomes de pell o càncers de pell no-melanoma. L'altre tipus és el melanoma, que no és tan comú (uns 20 cops menys freqüent) però és més greu, sent el responsable de 6 de cada 7 morts degudes a càncers de pell.

Com tots els càncers, en general, en una primera fase, els càncers de pell creixen allà on han nascut, en general en la capa més superficial de la pell (epidermis), però posteriorment poden afectar a capes més profundes (per exemple la dermis o el greix subcutani) o altres estructures de la pell i, en fases avançades, escampar-se cap a altres zones del cos, constituint el que s'anomena "metàstasi", que és el que marca la gravetat dels càncers. Les metàstasis són força més comunes al melanoma que als carcinomes cutanis.



## 2.2. CONCEPTE DE MELANOMA

El melanoma és un tipus de càncer de pell que es desenvolupa a partir dels melanòcits, cèl·lules que es troben en la capa externa de la pell (epidermis). Els melanòcits produeixen la melanina, pigment que dóna color a la pell, cabell, ulls i també formen nevus (pigues). La melanina protegeix la pell dels raigs ultraviolats (UV) de la llum solar. La producció de melanòcits augmenta amb l'exposició solar, el que fa que la pell aparegui bronzejada. Una exposició excessiva dels raigs UV pot causar mutacions en els melanòcits.

El melanoma apareix quan aquestes mutacions promouen la proliferació i el creixement cel·lular descontrolat, originant un tumor. El melanoma pot dispersar-se (per metàstasi) a altres parts del cos a través de la sang o del sistema limfàtic. (Els ganglis limfàtics són estructures petites que es troben per tot el cos que tenen la funció de produir i emmagatzemar cèl·lules que combaten les infeccions).

El melanoma cutani és el càncer de pell que produeix major mortalitat. Pot causar metàstasi des volums tumorals molt petits i, un cop disseminat, és molt resistent als diferents tipus de teràpies. Per aquests motius el seu diagnòstic i el seu tractament precoç són fonamentals.

## 2.3. CAUSES

La seva causa no es coneix amb exactitud encara que sembla existir una certa predisposició genètica i el principal factor afavoridor és l'exposició al sol en edats primerenques, en especial les cremades solars repetides durant la infància i l'adolescència. Probablement hi ha altres factors que afavoreixen l'aparició de melanoma en persones genèticament predisposades, però encara no es coneixen.

Alguns melanomes, aproximadament el 10%, es veuen en persones de famílies que mostren una gran predisposició genètica a tenir melanoma, és a dir, en famílies amb diversos membres que desenvolupen un o més melanomes durant la seva vida (melanoma familiar). Però la majoria de melanomes es veuen en persones sense cap parent afecte de melanoma (melanoma esporàdic). No obstant, els melanomes esporàdics es veuen amb més freqüència en persones que tenen uns trets constitucionals determinats, molts d'ells relacionats amb el color dels ulls i de la pell, la facilitat per cremar-se o la tendència a tenir nevus.

En conjunt, els principals **factors de risc per desenvolupar melanoma** serien:

- Haver-se exposat molt al sol, en especial haver-se cremat sovint amb el sol de nen o de jove.
- Tenir una pell clara (que es cremi amb facilitat).
- Tenir el ulls clars (blaus, verds), el cabell ros o ser pèl-roig.
- Tenir moltes pigues o molts nevus, en especial si són nevus displàsics.
- Tenir un o més d'un familiar proper que hagi patit un melanoma.

A Dermatologia, la sensibilitat de la pell d'una persona davant de la llum del sol (**fototipus**) es mesura per la facilitat de la pell a cremar-se amb el sol i per la capacitat de bronzejar-se:

Taula 1. Reacció de la pell a la llum UV segons el fototipus.

**Fototipus de pell Reacció de la pell a la llum ultraviolada**

<i>Fototipus I</i>	Pell que sempre es crema, i quasi bé no es bronzeja.
<i>Fototipus II</i>	Pell que quasi sempre es crema i es bronzeja lleugerament
<i>Fototipus III</i>	Pell que es bronzeja bé, però havent-se cremat prèviament.
<i>Fototipus IV</i>	Pell que es crema moderada o mínimament i es bronzeja amb facilitat
<i>Fototipus V</i>	Pell que es bronzeja fàcilment e intensament i tan sols es crema amb exposicions molt intenses a UV (amerindis, indostànics, àrabs e hispanoamericans)
<i>Fototipus VI</i>	Pell que no es crema mai i està intensament pigmentada de forma constitucional (persones de raça negra)

Així, els fototipus baixos (I i II) confereixen més risc a desenvolupar melanoma que els mitjos (III i IV) i aquests més que els alts (V i VI).

## 2.4. EPIDEMIOLOGIA

### 2.4.1. Incidència i mortalitat

El melanoma cutani és una de les neoplàsies malignes que té una taxa de incidència que està augmentant més ràpidament en tot el món, juntament amb el càncer de pulmó de les dones. S'ha incrementat de forma sustentada un 3-8% anual des de els anys 60, duplicant-se cada 10-20 anys, i es pronostica que aquest increment continuarà en els pròxims anys.

A Espanya, s'estima una taxa de incidència de melanoma de 8,6 casos nous / 100.000 habitants i any i una taxa de mortalitat de 1,5 defuncions / 100.000 habitants i any per l'any 2012.

A Catalunya, segons les dades publicades pels registres de tumors de Girona i Tarragona, la incidència de melanoma va ser la següent: a Girona (dades del 2009), 9,9 casos/ 100.000 habitants i any en homes i 10,4 casos / 100.000 habitants i any en dones i a Tarragona (període 2005-2009), 6,9 casos / 100.000 habitants i any en homes i 7,1 casos / 100.000 habitants i any en dones.

Segons els mateixos registres de càncer catalans, la mortalitat per melanoma va ser la següent: a Girona (dades del 2009), 0,6 defuncions/ 100.000 habitants i any en homes i 1,1 defuncions/ 100.000 habitants i any en dones i a Tarragona (període 2005-2009), 1,5 defuncions / 100.000 habitants i any en homes i 0,6 defuncions / 100.000 habitants i any en dones.

### 2.4.2. Distribució geogràfica

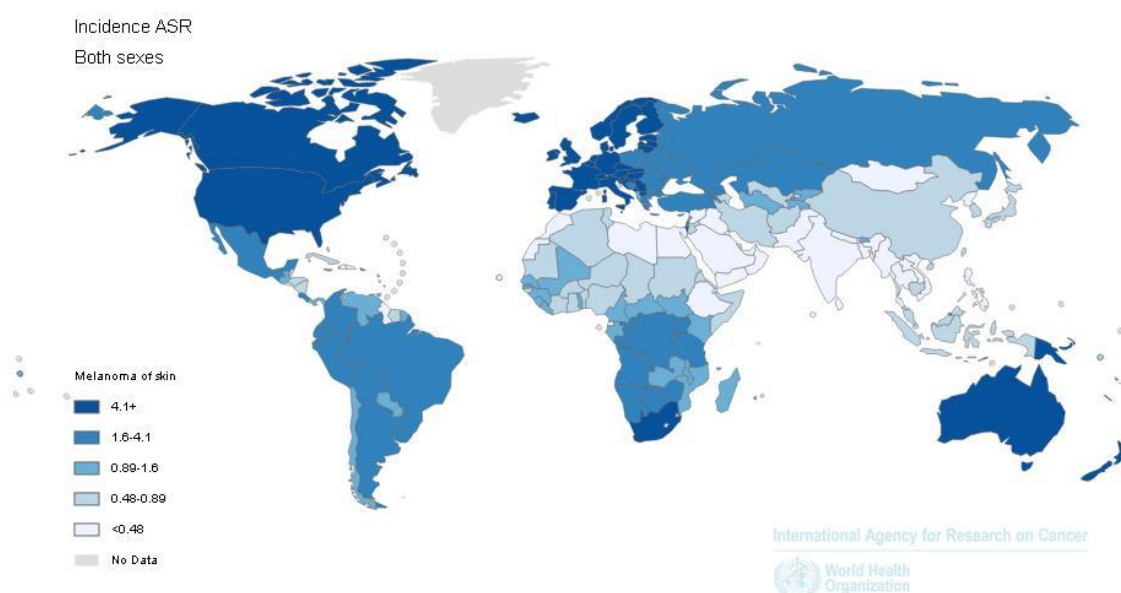
Les dades de incidència i mortalitat del melanoma varien molt d'unes zones geogràfiques a d'altres, depenent del fototipus de la població que les habita i del grau de insolació, oscil·lant des de incidències de aproximadament 49 casos / 100.000 habitants i any en determinades regions d' Austràlia fins de 0,2-0,4 en algunes zones de Àsia o Àfrica

### 2.4.3. Distribució per edat i sexe

El melanoma és una malaltia de persones adultes, de diverses edats, amb el problema de que, ocasionalment, afecta a adults joves. La mediana d'edat dels pacients amb melanoma es situa entre els 50 i els 60 anys. Malgrat això, un 22% del pacients amb melanoma tenen menys de 40 anys.

Als Estats Units el melanoma és el segon càncer més freqüent en persones de 15 a 29 anys i el tercer càncer més freqüent en persones de 15 a 39 anys. Això fa que es calculi una pèrdua de 19-21 anys "d'edat potencial" per cada persona que mor per melanoma, una de les més altes causades per càncers d'adults.

En quan al sexe, en el nostre entorn (Europa, països mediterranis, Espanya, Catalunya) el melanoma és més freqüent a les dones, encara que en el homes es solen diagnosticar melanomes més avançats i, per tan més greus. Un altre exemple seria als Estats Units, la incidència total és del 19,7 % (15,5 casos / 100.000 habitants i any les dones i 25,3 casos / 100.000 habitants i any els homes) i la mortalitat total del 2,7% (1,7 defuncions / 100.000 habitants i any les dones i 4 defuncions / 100.000 habitants i any els homes). A Austràlia el melanoma també és més freqüent en homes (59,9 casos / 100.000 habitants i anys) que en dones (38,9 casos/ 100.000 habitants i any).



Source: GLOBOCAN 2012 (IARC)

Figura 1. Incidència estimada del melanoma mundial en els 2 sexes. (GLOBOCAN,2012).

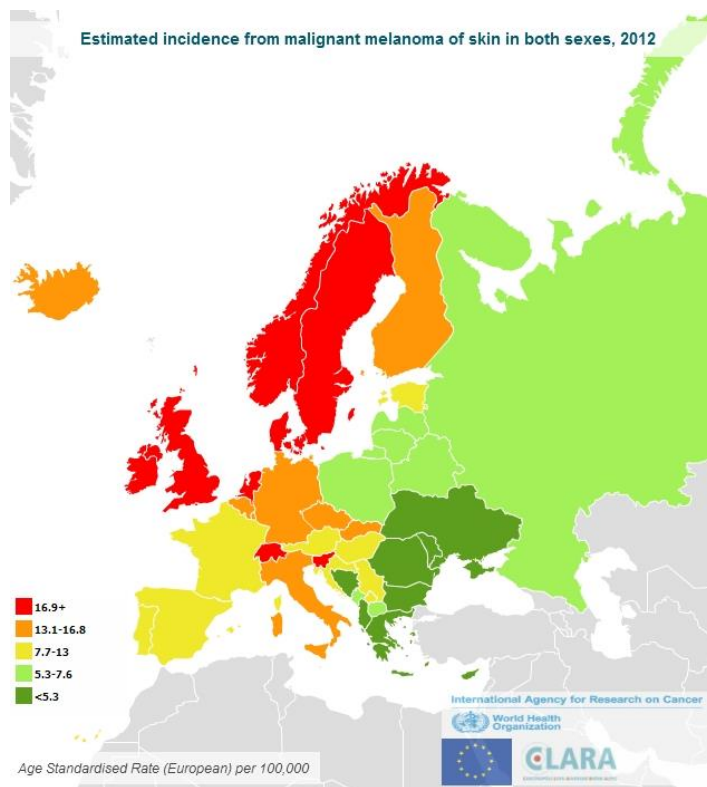


Figura 2. Incidència estimada del melanoma en Europa en els 2 sexes. (GLOBOCAN, 2012)

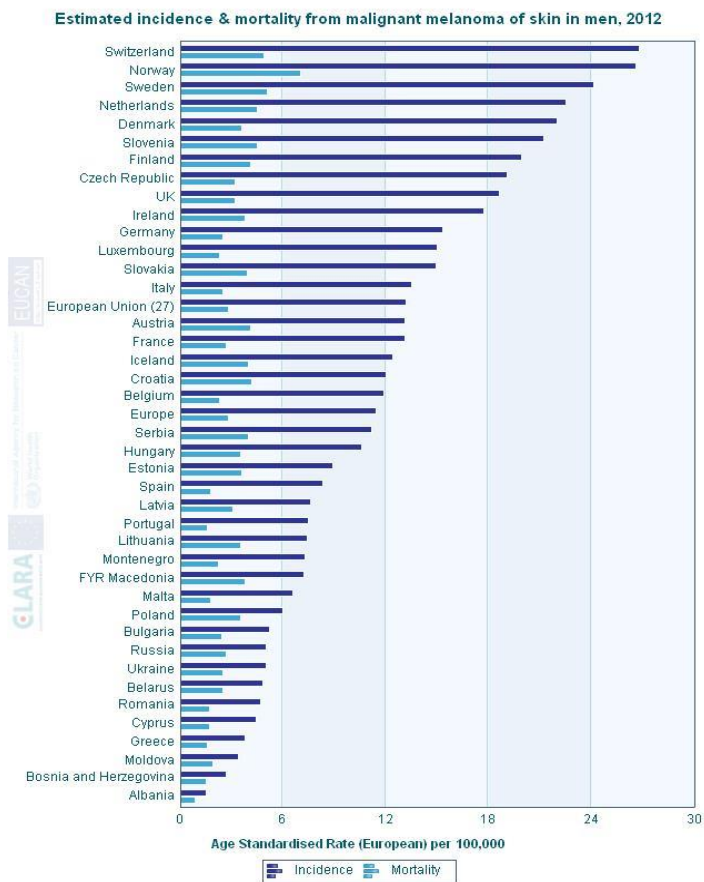
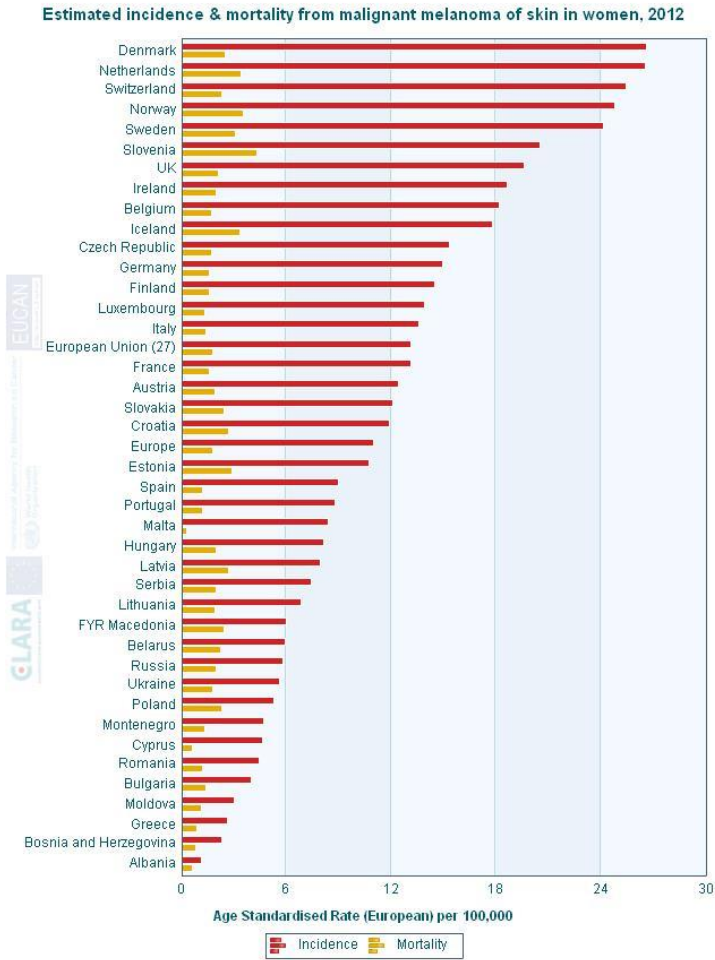


Figura 3. Incidència estimada Europa del melanoma en els homes al 2012 (EUCAN,2012)



*Figura 4. Incidència i mortalitat estimada del melanoma en Europa al 2012 en les dones*

## 2.5. ASPECTE CLÍNIC

### 2.5.1. Característiques clíniques

Com el melanoma és un càncer derivat de cèl·lules que fabriquen melanina, el seu color sol ser marró o negre, pel que el seu aspecte és semblant al de una piga. El primer signe de melanoma és un canvi en la forma, en el color o en la mida de una piga prèvia. També pot aparèixer com una nova lesió pigmentada, similar a una piga, sobre pell normal, sense cap lesió preexistent

Les característiques del melanoma en un estadi inicial es descriuen en la regla “ABCDE”:

- **Asimetria.** La forma d'una meitat no és igual que la de l'altra meitat .
- **Vores irregulars.** Les vores són irregulars i poc definides amb el contorn borrós.
- **Color dispar.** Poden estar presents els tons negres, castanys i torrats. També hi han zones blanques, grises, vermelles, rosades i blaves.
- **Diàmetre.** Hi ha canvi en la mida, en general un augment. Els melanomes poden ser petits, però la majoria tenen mes de 6 mil·límetres d'ample.
- **Evolució.** Canvia i evoluciona en unes setmanes o mesos



*Figura 5. Melanoma asimètric amb una vora irregular.*



*Figura 6. Melanoma de tons negres i torrats.*





Figura 7. Melanoma de diferents colors.

Altres regles que cal recordar per sospitar i reconèixer un melanoma són els anomenats “**signes d’alarma**”, que inclouen els canvis en la mida, la forma o el color, de una lesió pigmentada prèvia, el desenvolupament de crostes o sagnat i la presència de picor coïssor o dolor.



Figura 8. Signe de "l'aneguet lleig"

Un altre element, introduït més recentment, és el **signe de “l’aneguet lleig”**, que fa referència a l’existència d’una lesió pigmentada que crida l’atenció per ser diferent a les demés lesions pigmentades del mateix pacient. Un altre algoritme diagnòstic que es té en compte és la “**regla del 7 punts de Glasgow**”. Aquest consta de 7 criteris, 3 majors (canvi de mida, de forma o de color) i 4 menors (diàmetre  $\geq$ , inflamació sagnat i canvis de sensibilitat com el

picor o el dolor). Els criteris majors valen 2 punts i els menors 1. Es considera que una lesió es sospitosa si la suma dels criteris és igual o superior a 3.

### 2.5.2. Tipus de melanoma

A part dels aspectes clínics generals comuns a tots els melanomes de pell, hi ha alguns aspectes particulars que han permès distingir entre 4 tipus de melanomes cutanis que són els següents:

- **Melanoma d'extensió superficial.** És el tipus més freqüent de melanoma (40-70%) en la raça blanca. La seva causa són les cremades solars repetides a la infància i a l'adolescència. Es sol veure amb persones de 40-60 anys. Es localitza al tronc i a les extremitats.



*Figura 9. Melanoma d'extensió superficial*

- **Melanoma nodular.** És el segon tipus més freqüent de melanoma (15-30% dels casos). La seva relació amb les cremades solars repetides no està tan clara com amb el cas anterior. És més freqüent amb persones de 50-60 anys i es localitza més al tronc i a les extremitats, però també es pot veure en altres localitzacions, com la cara, el coll, i el cuir cabellut. És el més perillós perquè creix en fondària molt ràpidament.



*Figura 10. Melanoma nodular localitzat al coll amb ulceració.*



*Figura 11. Melanoma nodular sense ulceració.*

- **Melanoma sobre lentigen maligne.** És menys freqüent (4-10% dels melanomes). La seva causa és la exposició contínua o crònica al sol, com la de la gent que treballa a l'aire lliure. Es sol veure en persones de 70-80 anys i es localitza a la cara.



*Figura 12. Melanoma sobre lentigen maligne localitzat a la cara.*

- **Melanoma lentiginós acral.** També és poc freqüent (2-8% de tots els casos). No té cap relació amb la exposició al sol. De fet, és precisament l'únic tipus de melanoma cutani que tenen les persones de raça groga o negra. Es veu en persones a partir dels 50-60 anys i es localitza als palmells de les mans i a les plantes dels peus o sota les ungles.



*Figura 13. Melanoma lentiginós acral localitzat la planta del peu.*

## 2.6. DIAGNÒSTIC

La sospita clínica del melanoma es fa basant-se en les característiques que hem explicat a l'apartat anterior. A més, els dermatòlegs utilitzen actualment un aparell, anomenat "dermatoscop", que combina una lupa amb un sistema òptic que els permet visualitzar millor que a simple vista les estructures acolorides de la pell i és molt útil pel diagnòstic clínic dels tumor de pell pigmentats, com el melanoma, alguns carcinomes i per diferenciar-los de tumors cutanis benignes.



*Figura 14. Dermatoscop manual utilitzat al HUAV de Lleida.*

L'única forma de confirmar el diagnòstic de melanoma és a partir de l'extracció del teixit i la seva revisió en busca de cèl·lules canceroses. S'extirpa tota la pell que es veu anormal o sol una part. La mostra és enviada a un laboratori i un patòleg observa el teixit al microscopi per determinar si el melanoma està present. En general, el procediment d'extirpació de la lesió a estudiar tarda sol uns 15-20 minuts (si no és tracta de melanomes molt grans) i l'estudi anatomopatològic uns dies (aproximadament 1 setmana).

## 2.7. ESTADIFICACIÓ I PRONÒSTIC

### 2.7.1. Estadificació

Un cop s'ha diagnosticat un càncer sempre es mira si aquest tumor està localitzat únicament a l'òrgan on s'ha iniciat (en aquest cas la pell), o si s'ha començat a disseminar a altres llocs. Al conjunt d'estudis que es fan per determinar això se li diu "estudi d'extensió", i a la classificació segons els resultats se li diu "estadificació".

Per l'estadificació del càncer s'utilitza un sistema que es diu TNM:

- La T es refereix a les característiques del tumor primari (el tumor inicial)
- La N es refereix a la presència o no de metàstasis a llocs propers al tumor primari (en general als ganglis limfàtics propers al tumor). N ve de "lymph node" en anglès.
- La M es refereix a la presència o no de metàstasis a distància (a altres llocs de la pell, a ganglis llunyans o a vísceres internes, com el pulmó, el fetge o el cervell).

### Valoració de la T del TNM

En el melanoma la característica més important del tumor primari és la fondària, que es mesura amb mil·límetres (mm) i es diu "gruix de Breslow". Els melanomes més gruixuts (o més profunds) tenen pitjor pronòstic, més probabilitat de donar metàstasis.

També es té en compte si el tumor està ulcerat (pèrdua de la part més superficial de la pell) o no.

### Valoració de la N del TNM

L'afectació dels ganglis limfàtics propers al melanoma es solen mirar amb una tècnica que es diu estudi del gangli sentinella. Mitjançant aquesta tècnica es mira si el primer gangli de la cadena ganglionar més propera al tumor hi ha metàstasi.

- Si aquest primer gangli està net de metàstasi no cal fer res més al pacient.
- Si aquest primer gangli ( el gangli "sentinella") té metàstasi es sotmet al pacient a una intervenció quirúrgica per extirpar-li tots el altres ganglis que

també poden estar afectats. Amb aquesta intervenció quirúrgica se li diu limfadenectomia o buidament ganglionar.

També es consideren metàstasis regionals (i s'inclouen a la N del TNM) les metàstasis a la pell circumdant al tumor, situades entre el mateix i els ganglis limfàtics més propers.

### Valoració de la M del TNM

Per saber si hi ha metàstasis a òrgans interns des de el moment del diagnòstic, es poden fer diversos estudis que van des de una exploració clínica feta directament per un metge fins diferent proves com anàlisis, radiografies, ecografies TC (tomografia computeritzada), PET (tomografia per emissió de positrons), etc.

Amb tota aquesta informació els melanomes es poden estadificar, segons el seu risc de produir metàstasi i mort, de la següent manera:

- **Melanoma “in situ”**. Estadi 0. Melanoma localitzat a la capa més superficial de la pell, on el gruix és igual a 0.
- **Melanoma de baix risc**. Estadi I. Melanoma de gruix de Breslow més petit o igual a 2 mm o 1-2 mm i ulcerat (sense metàstasis locals ni a distància en el moment del diagnòstic).
- **Melanoma de risc intermedi**. Estadi II A. Melanoma de gruix 1-2 mm i ulcerats o de gruix 2-4 mm no ulcerat (sense metàstasis locals ni a distància en el moment del diagnòstic).
- **Melanoma d'alt risc**. Estadi II B. Melanoma de gruix 2-4 mm i ulcerats o de gruix més gran a 4 mm (sense metàstasis locals ni a distància en el moment del diagnòstic). Estadi II C. Melanoma de 4 mm i ulcerat (sense metàstasis locals ni a distància en el moment del diagnòstic).  
Estadi III. Qualsevol melanoma amb metàstasis locals ( a la pell del voltant o als ganglis propers).
- **Melanoma amb metàstasi a distància des d'un inici**. Estadi IV.

### 2.7.2. Evolució i pronòstic

La classificació dels pacients de melanoma en diferents estadis, ens permet predir de manera més o menys global la seva evolució i pronòstic. Els pacients amb melanoma in situ es curen pràcticament sempre amb una intervenció quirúrgica senzilla. La supervivència dels pacients amb melanoma de baix risc és de més del 90%. En el cas dels pacients amb melanoma de risc intermedi la supervivència als 5 anys es situa al voltant del 78%. En canvi, els pacients amb melanoma d'alt risc tenen una supervivència als 5 anys per sota del 60% i en els casos més greus (estadi III C) baixa al 24%. Si el pacient ja ha desenvolupat metàstasi a distància (estadi IV) la supervivència oscil·la entre el 10%.

*Taula 2. Supervivència dels pacients segon l'estadi.*

0	99-100%
I	90-95%
IIA	78%
IIB	65%
IIC	45%
IIIA	67%
IIIB	52%
IIIC	24%
IV	<10%

Per això, segons la estadificació, els pacients amb melanoma es controlen de forma més o menys freqüent i intensa (per detectar el desenvolupament de metàstasis, si es que apareixen) o es comença d'entrada algun tractament.

Les visites i proves a realitzar pel seguiment dels pacients amb melanoma es fan més sovint durant els primers anys després del diagnòstic ja que en ,aproximadament, el 80% dels casos, les metàstasis apareixen durant els 3 primers anys i en el 90% dels casos durant els primers 5 anys.

## 2.8. TRACTAMENT

### 2.8.1. Cirurgia

La cirurgia és el principal tractament. Consisteix en una extirpació completa del tumor fins a la fàscia muscular i amb un marge radial de 0.5 cm en el melanoma in situ, de 1 cm en el melanoma amb Breslow  $\leq$  1mm i de 2 cm en la resta de tumors. Aquest marge es realitza un cop el diagnòstic i l'estadificació del tumor primari ja s'han establert mitjançant el estudi anatomopatològic del mateix (veure apartat 3.6. diagnòstic) .

### 2.8.2. Immunoteràpia

Aquests tractaments tenen com a finalitat estimular el sistema immunològic del pacient perquè el propi sistema immunològic del pacient destrueixi el tumor. Aquests tipus de tractaments es poden utilitzar en diferents situacions clíniques.

En el tractament complementari o adjuvant del melanoma d'alt risc (estadis IIB, IIC i III), un cop ja s'han extirpat quirúrgicament el tumor primari i les metàstasis loco-regionals, s'utilitza Interferó-alfa per intentar evitar el desenvolupament de noves metàstasis locals o de metàstasis a distància.

Per als pacients que només presenten metàstasi en una extremitat, el TNF- $\alpha$  aconsegueix unes respostes superiors al 90%.

Per altra part, en el cas de metàstasis múltiples locals (que no es puguin extirpar quirúrgicament) o a distància, existeixen tractaments d'aparició molt recents que, augmentant l'eficàcia de la resposta anti-tumoral del sistema immunològic del pacient, a vegades aconsegueixen controlar el creixement de les metàstasis o destruir-les. Aquests són els tractaments contra unes molècules anomenades CTLA4, PD1 i PD1-L, El tractament contra CTLA4 ja ha estat aprovat a Espanya.

### 2.8.3. Quimioteràpia, bioquimioteràpia, radioteràpia

S'utilitzen també en el cas de metàstasis locals múltiples (que no es poden extirpar quirúrgicament) o metàstasis a distància en òrgans interns.

La quimioteràpia no aconsegueix respostes objectives superiors al 10-20%. La taxa de respostes completes és menor al 5% i la seva duració és només de 6-8 mesos.



La combinació de múltiples quimioteràpics i l'associació de immunoteràpia a quimioteràpia aconsegueix incrementar el 50% la taxa de resposta global amb una taxa de respostes completes del 5%, però és molt tòxica i no augmenta la supervivència. Per això s'ha abandonat pràcticament el seu ús.

La radioteràpia es pot utilitzar en alguns casos pel control pal·liatiu (control dels símptomes, com ara el dolor) d'algunes metàstasis, com les òssies i les cerebrals.

#### 2.8.4 Fàrmacs davant dianes moleculars

Aquests fàrmacs actuen selectivament sobre molècules que són essencials en el creixement de les cèl·lules canceroses. S'utilitzen també en pacients que han desenvolupat metàstasis locals múltiples (que no es poden extirpar quirúrgicament) o metàstasis a distància en òrgans interns.

De tots els fàrmacs assajats, els que han aconseguit millors resultats han set els inhibidors de la mutació V600 de BRAF, que s'administren de forma específica tan sols als pacients amb melanomes metastàtics que tenen aquesta mutació. Aquests tractaments ja han estat aprovats a Espanya. Amb ells s'han aconseguit les taxes de resposta més altes que mai s'havien vist al melanoma. El seu problema fonamental es que el melanoma desenvolupa de forma més o menys ràpida (8-12 mesos) resistències al tractament que provoquen la recaiguda dels pacients. Per evitar això s'estan duent a terme diversos assajos clínics en els que es combinen aquests medicaments amb altres, amb l'esperança d'evitar o retardar l'aparició de resistències. .

## 2.9. PREVENCIÓ

### 2.9.1. Prevenció primària.

Aquesta prevenció consistiria en intentar evitar que es desenvolupi un melanoma. Donat que el sol és l'únic factor conegut com desencadenat de melanoma, és important protegir-se d'una exposició desmesurada a la llum del sol. Els principals consells de **fotoprotecció** són:

- Evitar l'exposició directa de nens < 6 mesos.
- Evitar les cremades solars (pell envermellida pel sol).
- Evitar el sol a les hores de migdia (12-16h) a l'estiu.
- Aprofitar les ombres.
- Utilitzar roba adequada (gorres, barrets, ulleres de sol, samarretes amb mànigues).
- Utilitzar cremes fotoprotectors (amb filtres solars), habitualment a l'estiu o si treballem a l'aire lliure (no tan sols a la platja o la piscina).
- Evitar el bronzejat artificial ("cabines d'UVA").

Aquestes mesures són d'especial importància a la infància ja que la pell és més immadura a aquestes edats. Per altra part, com els nens tenen més hores d'oci i passen més hores a l'aire lliure, la majoria de nens reben abans de fer els 18 anys, el 50-80% de la exposició al sol que rebran durant tota la seva vida.

En la adquisició d'hàbits de prevenció primària és molt important el paper educador de les famílies, de les escoles, dels clubs o associacions que organitzen activitats esportives o recreatives a l'aire lliure i de les campanyes que organitzen institucions públiques o privades.

### 2.9.2. Prevenció secundària.

Aquesta prevenció consisteix en intentar que, si una persona desenvolupa un melanoma, aquest sigui diagnosticat quan encara sigui curable. Això es diu "diagnòstic precoç".

Pel diagnòstic precoç del melanoma no es recomanen exploracions rutinàries de la pell per part del dermatòleg, excepte en el cas de pacients d'alt risc de desenvolupar un melanoma (síndrome del nevus displàsic, antecedents de melanoma familiar o de múltiples melanomes, pacients de pell molt clara, etc). Per

la resta de les persones el més important és l'autoexploració de la pell (observació de la pell pel propi pacient) per detectar lesions pigmentades que compleixin les característiques pròpies del melanoma que ja s'han descrit (regla del ABCD-E, signes d'alarma, regla dels 7 punts de Glasgow, signe de l'aneguet lleig). En aquest sentit també són importants els consells donats pels professionals i les campanyes organitzades per informar a la població general que es van repetint cada any.

## 2.10. ASSOCIACIÓ DE MELANOMA AMB ALTRES CÀNCERS

Existeixen diferents estudis que diuen que els pacients amb melanoma tenen més risc de tenir altres càncers, en el sentit que els pacients que han tingut un melanoma tenen aproximadament 1,5 vegades més probabilitat de desenvolupar altres càncers que els que no l'han tingut, de forma similar en els homes i les dones i en els diferents grups d'edat.

L'associació de melanoma amb altres càncers es pot explicar en alguns casos, però en altres encara no es sap el perquè. Comentarem tres situacions en les que sí es pot donar alguna explicació.

En primer lloc, en els casos de melanoma familiar, s'hereten gens mutants que donen més risc a patir melanomes, però també altres càncers, El cas més conegut es la mutació d'un gen que es diu CDKN2A, que a part de facilitar el desenvolupament de melanomes pot facilitar l'aparició de càncer de pàncrees, de pulmó i de mama, entre altres, No obstant aquesta seria una situació excepcional, ja que la mutació de CDKN2A tan sols es veu en el nostre país en aproximadament un 15% dels casos de melanoma familiar, que ja de per sí és poc freqüent (aproximadament el 10% dels melanomes).

En segon lloc, entre els tipus de càncer que es veuen més freqüentment en persones que han patit un melanoma estan altres melanomes o carcinomes cutanis (càncer cutani no melanoma). En aquest cas hi hauria un factor causal comú, els antecedents d'exposició exagerada a la llum del sol i les cremades solars, i uns trets constitucionals comuns com tenir una pell clara , que es cremi amb facilitat, els ulls clars, ser ros o pèl-roig, etc. Això explicaria el que una persona pugui desenvolupar més d'un tipus de càncer de pell (melanoma o no melanoma) durant la seva vida.

En tercer lloc, alguns càncers, com ara alguns tipus de càncers de la sang, faciliten que es desenvolupin altres càncers en les persones que els pateixen. Això es veu especialment en les leucèmies i els limfomes que són de baix grau i crònics, és a

dir que són poc greus, però que tenen tendència a durar molts anys. Com aquests tipus de càncers són càncers derivats del glòbuls blancs, el sistema immunològic dels pacients no funciona bé del tot, pel que no controla bé l'aparició d'altres càncers com els de pell. Per altra part, aquests pacients reben durant la vida tractaments repetits de quimioteràpia i radioteràpia que segurament també faciliten a la llarga l'aparició d'altres càncers.

Encara que no tots els treballs que revisen l'associació de melanoma i altres càncers donen exactament els mateixos resultats podem dir que alguns dels càncers més freqüentment associats a melanoma són altres melanomes, càncer de pell no melanoma (carcinomes cutanis), càncer d'ossos, càncer de "parts toves", càncer de colon, càncer de mama, càncer de ronyó, càncer de pròstata, limfomes "no Hodgkin", càncer de llavi i leucèmies limfoides.

### 3. ESTUDI ESTADÍSTIC I DESCRIPTIU

#### 3.1. HIPÒTESIS

##### Hipòtesi 1:

Les característiques dels pacients amb melanoma observats a l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova i dels melanomes que presenten han de ser semblants als observats en la població catalana i espanyola, encara que és possible que s'observin algunes peculiaritats al tractar-se, en gran part, d'una població rural i envellida.

##### Hipòtesi 2:

Donat que alguns individus tenen de forma constitucional més tendència al càncer que la població normal i que determinats trets del tipus de pell afavoreixen l'aparició de diferents càncers de pell, suposem que els pacients de melanoma patiran també d'altres càncers de pell i alguns càncers interns.

#### 3.2 OBJECTIUS

1) Descripció de les característiques clinicopatològiques dels pacients diagnosticats de melanoma al servei de Dermatologia del Hospital Arnau de Vilanova durant l'any 2013, fent especial esment de l'associació a altres càncers de pell o altres càncers.

2) Anàlisi estadístic descriptiu i de correlació de les dades recollides.

### 3.3. MATERIALS I MÈTODES

#### MATERIALS

S'ha partit del Registre de Melanoma Cutani del Servei de Dermatologia de l'HUAV que es va construir de forma prospectiva des de l'any 2002 (i que retrospectivament arriba a l'any 2000), emmagatzemat en una base de dades de tipus Access.

#### MÈTODES

1. Creació de una base de dades en EXCEL a utilitzar en aquest projecte

De cada pacient es van exportar les següents dades:

1.1. Característiques del pacient

- Sexe
- Edat en el moment del diagnòstic
- Fototipus
- Color del cabell
- Color dels ulls
- Nombre de nevus melanocítics
- Presència/absència sd. nevus displàsic
- Signes de dany solar (lentígens postcremada, lentígens solars o senils, ceratosis actíniques)
- Nombre de cremades solars a la infància i a l'adolescència (< 18 anys)
- Nombre de cremades solars a l'edat adulta
- Exposició solar a la infància i a l'adolescència (< 18 anys)
- Exposició solar a l'edat adulta
- Antecedents personals de melanoma, d'altres càncers de pell o d'altres càncers
- Antecedents personals d'immunosupressió
- Antecedents familiars (de múltiples nevus melanocítics/sd nevus displàsic, melanoma, altres càncers de pell, altres càncers)

## 1.2 Característiques del melanoma

- Data de diagnòstic
- Localització
- Tipus clinicopatològic de melanoma
- Dades del tumor primari (gruix de Breslow, presència/absència d'ulceració)
- Presència inicial de metàstasis regionals o a distància (establertes per l'estudi d'extensió)
- Estadificació segons la classificació de l'AJCC de 2010

Aquesta part del treball la va realitzar de forma personal una doctora de l'HUAV de manera que les dades varen ser "anonimitzades" per no poder reconèixer característiques que permetessin identificar els pacients de forma individualitzada (eliminació de nom i cognoms, inicials, NHC, data de naixement; els nº de biòpsia ja no figuren a la base de dades). A cada pacient se li va adjudicar un número que va servir de identificació al treball.

Tampoc es van exportar del registre les dades evolutives (Tractaments rebuts, recaigudes, estat actual)

## 2. Anàlisi descriptiu i de correlació:

Utilitzant el programa EXCEL, de cada variable s'ha calculat la mitja, i la mediana.

Posteriorment, mitjançant el mateix programa, s'han establert correlacions entre diferents variables.



### 3.3. RESULTATS

#### 3.3.1. Anàlisi estadístic descriptiu de les característiques del pacients

Durant l'any 2013 al servei de Dermatologia del Hospital Arnau de Vilanova es varen diagnosticar 72 melanomes en 69 pacients. El 55,07% (n=38) dels pacients van ser homes i el 44,93% (n=31) van ser dones. La mediana d'edat del pacients va ser de 59 anys (23-86 anys). El 8,7% dels pacients tenia entre 21-40 anys, el 45% tenia entre 41-60 anys, el 3% tenia entre 61-80 anys i el 13% tenia més de 81 anys.

En aproximadament el 77% dels pacients disposem de informació sobre el fototipus, el color dels ulls i del cabell, el hàbits d'exposició solar i de fotoprotecció i els signes indirectes de dany solar (lentígens postcremada, lentígens solars i queratosis actíniques).

Dintre d'aquest grup, una majoria de pacients (70,6%) tenien els ulls clars, 44,7% el cabell clar, 51% fosc i 4,2% pèl-roig.

El 9,44% (n=5) dels pacients era de fototipus I, el 52,83% (n=28) era de fototipus II, el 28,84% (n=15) era de fototipus III i el 9,44% (n=5) era de fototipus IV. No hi havia cap pacient amb fototipus ni V ni VI.

El 40,5% (n=28) dels pacients tenien menys de 20 pigues (nevus melanocítics), el 29% (n=20) tenia entre 20 i 50 pigues, el 7,2% (n=5) tenia entre 50 i 100 i el 1,5% (n=1) tenia més de 100 pigues. El 20,4% dels pacients tenia nevus displàsics o atípics.

En la informació recollida sobre els hàbits d'exposició solar, un 37% (n=20) havia tingut una exposició elevada en la infància (<18 anys), un 33,3% (n=18) moderada i un 29,7% (n=16) baixa. En la vida adulta (≥18 anys), un 42,6% (n=23) havia tingut una exposició solar elevada, un 29,7% (n=16) moderada i un 27,7% (n=15) baixa.

Un 76,8% havia tingut cremades durant la seva infància o durant l'edat adulta . Durant la infància, un 60,3% (n=32) havia tingut menys de 5 cremades, un 21,6% (n=11) havia tingut entre 5 i 10 cremades i un 15,7% (n=8) més de 10. Un 69,8% (n=37) dels pacients tenia menys de 5 cremades en l'edat adulta, un 15,7% (n=8)

entre 5 i 10 cremades i un 11,7% (n=6) més de 10. Dos persones especificaven que no havien tingut cap cremada.

Aproximadament un 69% dels pacients tenien algun tipus de signe indirecte de dany solar. Un 73% (n=35) tenien lentígens solars, un 23% tenien queratosis actínica i un 71%, lentígens postcremada.

De la informació sobre antecedents personals i familiars de càncer i de melanoma, teníem la informació de un 80%.

El 30,9% (n=17) dels pacients tenien antecedents personals d'un o més càncers, 3 (5,4%) de melanoma (1 d'ells d'altres dos melanomes diagnosticats simultàniament), 8 (14,5%) d'altres càncers de pell no melanoma i 10 (18,2%) de càncers interns (3 de pròstata, 3 de mama, 1 de ronyó, 1 de pulmó, 1 d'endometri i 1 leucèmia crònica). 3 pacients havien tingut 2-3 diferents tipus de càncers durant la seva vida.

El 49% dels pacients tenien antecedents familiars de càncer. Un 11% (n=6) dels pacients tenien antecedents familiars de melanoma. 5 persones tenien antecedents familiars d'altres càncers de pell i el 49,3% (n=34) dels pacients tenien antecedents familiars d'altres càncers. El 26,6% (n=17) de les persones ho ignoraven.

Taula 3. Característiques del pacient

	<b>TOTAL</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sexe</b>		
<i>Homes</i>	38	55%
<i>Dones</i>	31	45%
<b>Edat en el moment del diagnòstic</b>		
<i>21-40</i>	6	8,7%
<i>41-60</i>	31	45%
<i>61-80</i>	23	33,3%
<i>&gt;80</i>	9	13%
<b>Color dels ulls</b>		
<i>Clar</i>	36	70,6%
<i>Fosc</i>	15	29,4%
<b>Color del cabell</b>		
<i>Clar</i>	21	44,7%
<i>Fosc</i>	24	41%
<i>Pèl-roig</i>	2	4,2%
<b>Fototipus</b>		
<i>I</i>	5	9,44%
<i>II</i>	28	52,8%
<i>III</i>	15	28,8%
<i>IV</i>	5	9,4%
<i>V</i>	0	0%

VI	0	0%
<b>Presència de nevus melanocítics</b>		
<20	28	40,5%
20-50	20	29%
50-100	5	7,2%
>100	1	1,5%
<b>Presència de nevus atípics</b>		
Si	11	20,4%
No	43	79,6%
<b>Hàbits d'exposició solar</b>		
<u>Infància</u>		
Elevada	20	37%
Moderada	18	33,3%
Baixa	16	29,7%
<u>Edat Adulta</u>		
Elevada	23	42,6%
Moderada	16	29,7%
Baixa	15	27,7%
<b>Cremades</b>		
<u>Infància</u>		
<5	32	62,7%
5-10	11	21,6%
>10	8	15,7%

<b><i>Edat adulta</i></b>		
<5	37	72,6%
5-10	8	15,7%
>10	6	11,7%
<b><i>Signes de dany solar</i></b>		
<i>Lentígens solars</i>	35	73%
<i>Queratosis actíniques</i>	11	23%
<i>Lentígens postcremada</i>	34	71%

Figura 15. Sexe dels pacients

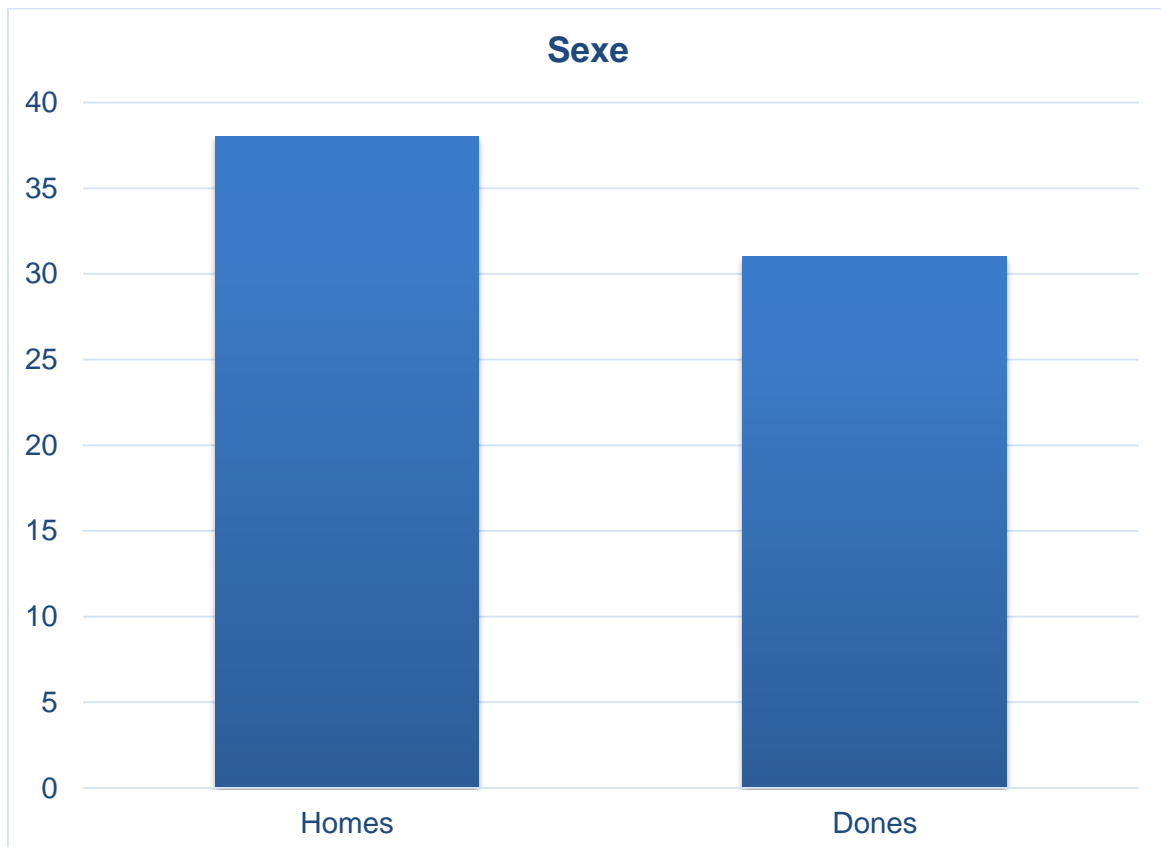


Figura 16. Edat en el moment del diagnòstic

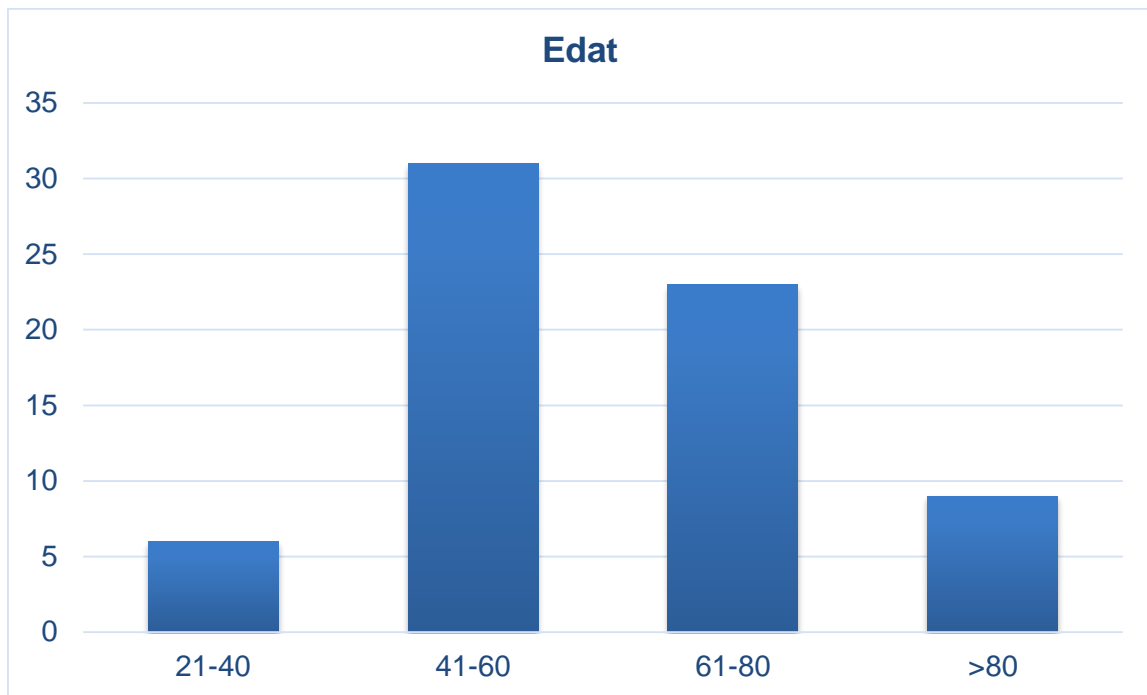


Figura 17. Color dels ulls dels pacients

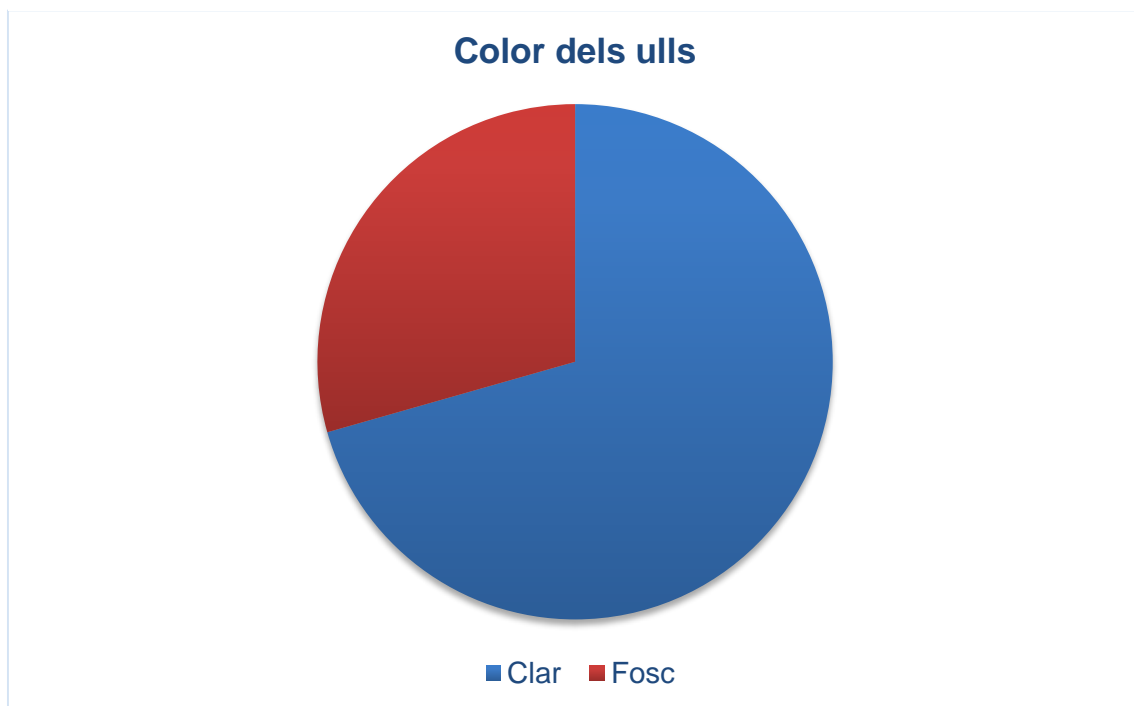


Figura 18. Color del cabell dels pacients

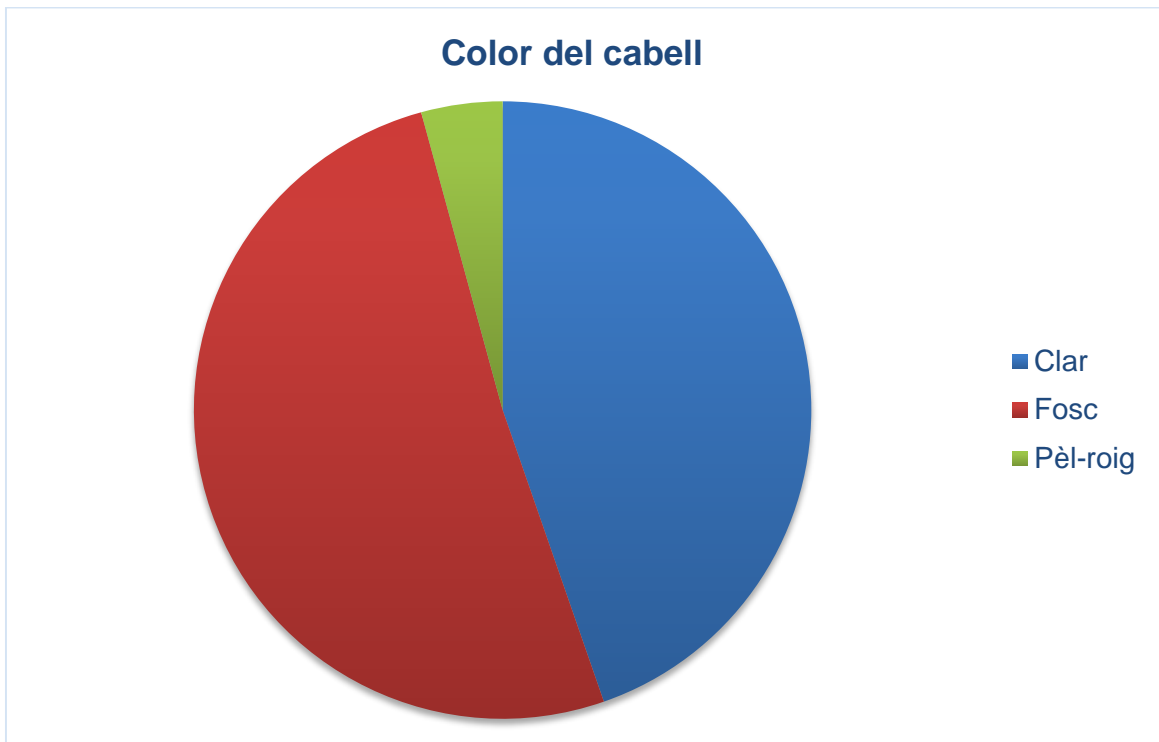


Figura 19. Fototipus dels pacients.

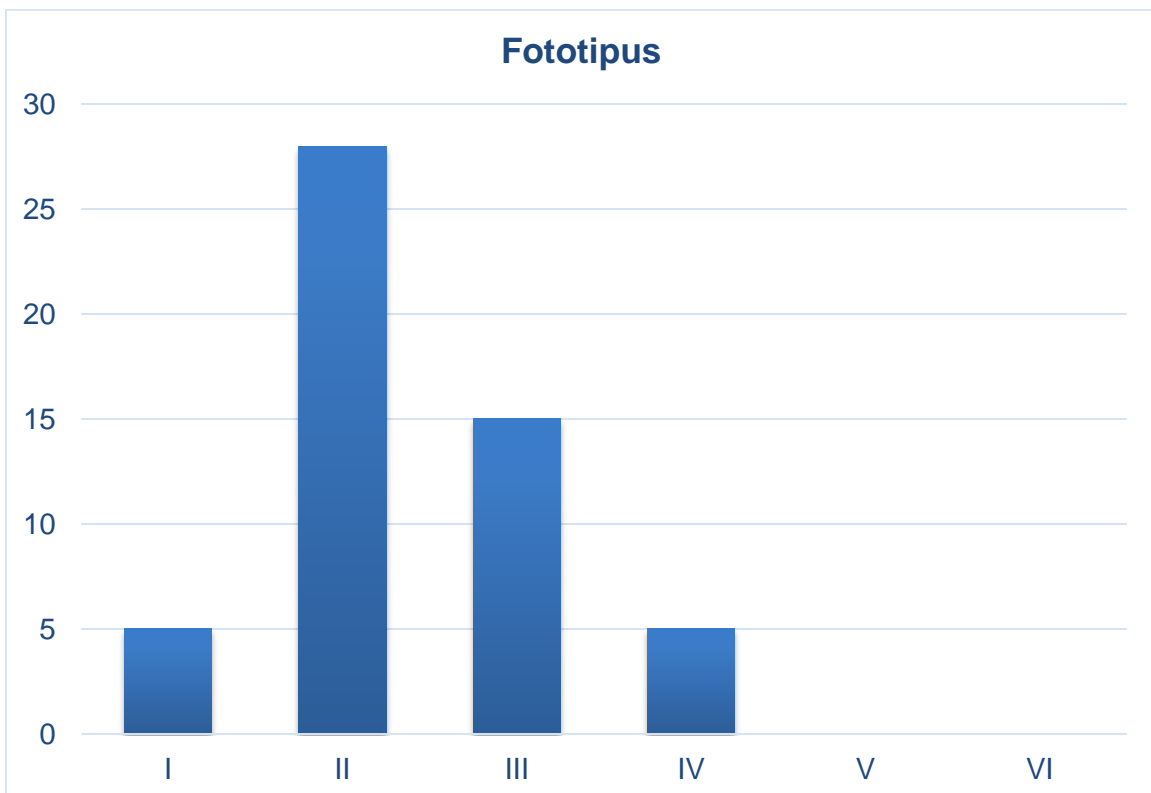
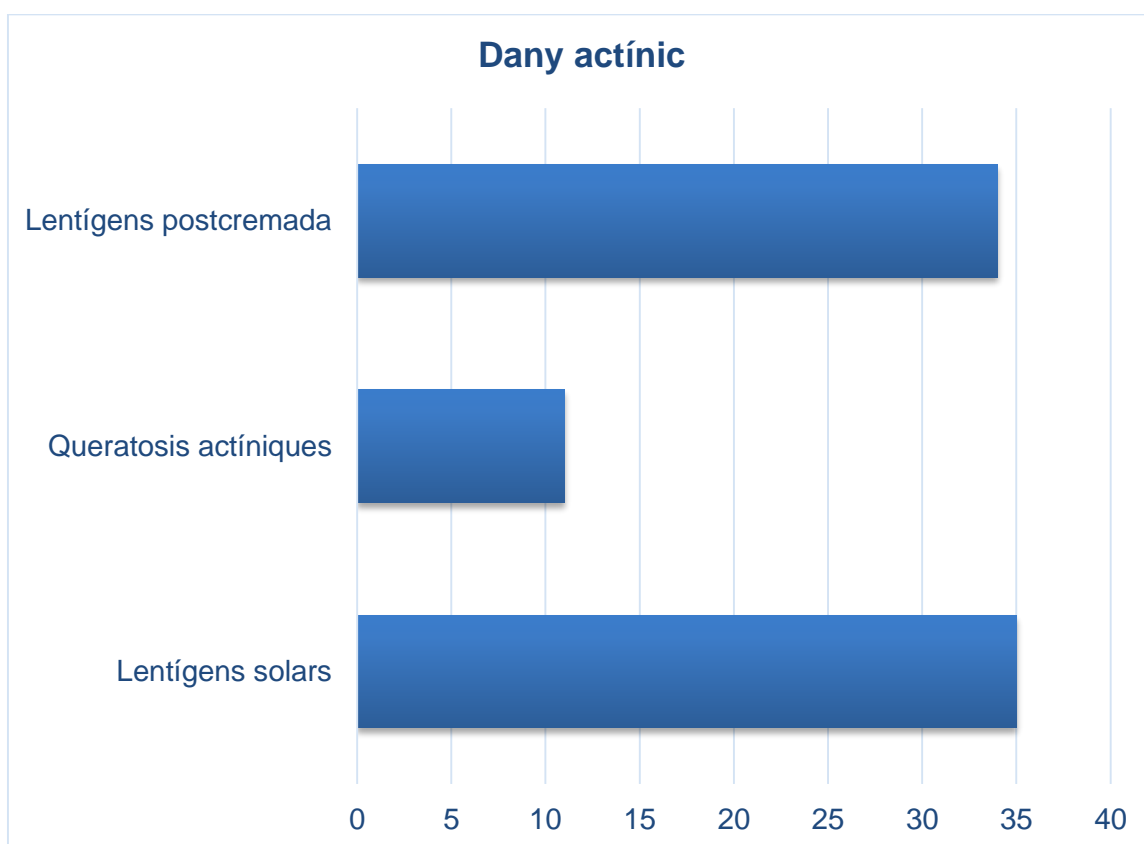


Figura 20. Dany actínic que presenten els pacients



### 3.3.2. Anàlisi estadístic descriptiu de les característiques del melanoma

Als 69 pacients recollits en aquest treball es varen diagnosticar 72 melanomes. És a dir, en un dels pacients es varen diagnosticar 2 melanomes el mateix any i en un altre 3 melanomes.

De tots els melanomes que es varen diagnosticar en aquests pacients, un 31% (n=22) es varen diagnosticar a la primavera, un 33% (n=24) a l'estiu, un 12% (n=9) a la tardor i un 24% (n=17) al hivern.

En les dades anatomoclíniques, la majoria dels pacients (68%) tenien un melanoma d'extensió superficial, un 11%(n=8) un melanoma lentiginòs maligne i un 4% (n=3) un melanoma lentiginòs acral. Dos persones tenien un melanoma nodular (2,7%) i només una persona tenia un melanoma a les mucoses (1,4%). El 15,3% no es varen



poder classificar en un tipus concret. La majoria de melanomes inclassificables eren melanomes *in situ*.

La localització on més pacients tenien el melanoma era al tronc, 40,3% (n=29), després al cap o al coll un 19,4% (n=14), a les extremitats inferiors un 16,6% (n=12), a les extremitats superiors un 16,6% (n=12), a les mans o peus un 7% (n=5) i en les mucoses 1.4% (n=1).

En la informació sobre el gruix de Breslow, un 26,3% (n=19) tenia un gruix de Breslow 0, un 43% (n=31) tenia gruix igual o menor a 1 mm, un 8,3% (n=6) un gruix de Breslow d'entre 1,01 i 2 mm, un 9,7% (n=7) un gruix d'entre 2,01 i 4 mm i un 11% un gruix de Breslow de més de 4 mm. La mediana del Breslow de tots els pacients va ser de 0,5 mm (0-20 mm). Un 18% (n=13) dels tumors presentava ulceració.

El 4,2% (n=3) ja presentava una adenopatia (metàstasi ganglionar regional palpable) en el moment del diagnòstic. Al 80,5% dels pacients no se li va realitzar l'estudi del gangli sentinella. En els casos en que es va realitzar (n=14), un 15,3% (n=11) va donar negatiu i un 4,2% (n=3) va donar positiu. En els 6 casos en que es va detectar metàstasis ganglionars regionals, ja sigui per presentar adenopaties palpables o per l'estudi del gangli sentinella positiu, es va realitzar una limfadenectomia.

En conjunt, en el moment del diagnòstic el 90,3% (n=65) dels pacients presentava la malaltia localitzada i el 9,7% (n=7) metàstasis locals (3 tan sols als ganglis limfàtics regionals, 3 als ganglis limfàtics regionals i a la pell circumdant i 1 tan sols a la pell circumdant). Cap pacient tenia metàstasis a distància en el moment del diagnòstic.

En la classificació per estadis, el 25% (n=18) era d'estadi 0, el 33,3% (n=24) era d'estadi IA, el 13,9% (n=10) era d'estadi IB, el 7% (n=5) era d'estadi IIA, el 5,5% (n=4) era d'estadi IIB, el 5,5% (n=4) era d'estadi IIC, el 1,4% (n=1) era d'estadi IIIA, el 1,4% (n=1) era d'estadi IIIB i el 7% (n=5) era d'estadi IIIC. Per tant, el 25% dels pacients tenien un melanoma *in situ*, el 47,2% un melanoma de baix risc, el 7% un melanoma de risc intermedi i el 20,8% un melanoma d'alt risc.

Taula 4. Característiques del melanoma

	<b>TOTAL</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Estació de la data del diagnòstic</b>		
Primavera	22	31%
Estiu	24	33%
Tardor	9	12%
Hivern	17	24%
<b>Tipus de melanoma</b>		
Melanoma d'extensió superficial	46	63,9%
Melanoma lentiginós maligne	8	11,1%
Melanoma lentiginós acral	3	4%
Melanoma nodular	2	2,8%
Melanoma a les mucoses	1	1,4%
Inclassificable	12	16,7%
<b>Localització</b>		
Tronc	28	38,9%
Cap i coll	14	19,4%
Extremitats inferiors	12	16,7%
Extremitats superiors	1	16,7%
Mans i peus	5	7%
Mucoses	1	1,4%

<b>Gruix de Breslow</b>		
O	19	26,3%
≤1 mm	31	43%
1,01-2 mm	6	8,3%
2,01-4 mm	7	9,7%
>4 mm	8	11%
<b>Ulceració</b>		
Sí	13	18%
No	59	81,9%
<b>Adenopatia palpable</b>		
Si	3	4,2%
No	69	95,8%
<b>Estudi del gangli sentinella</b>		
No realitzat	58	80,5%
Negatiu	11	15,3%
Positiu	3	4,2%
<b>Estadi</b>		
Malaltia localitzada	65	90,3%
Metàstasis locoregionals	7	9,7%
Metàstasis a distància	0	0%
<b>Classificació per estadis</b>		
0	18	25%
IA	24	33,3%

IB	10	13,9%
IIA	5	7%
IIB	4	5,5%
IIC	4	5,5%
IIIA	1	1,4%
IIIB	1	1,4%
IIIC	5	7%
IV	0	0%
<b>Risc de produir metàstasis</b>		
Melanoma "in situ"	18	25%
Baix risc	34	47,2%
Risc intermedi	5	7%
Alt risc	15	20,8%

Figura 21. Estació de la data del diagnòstic.

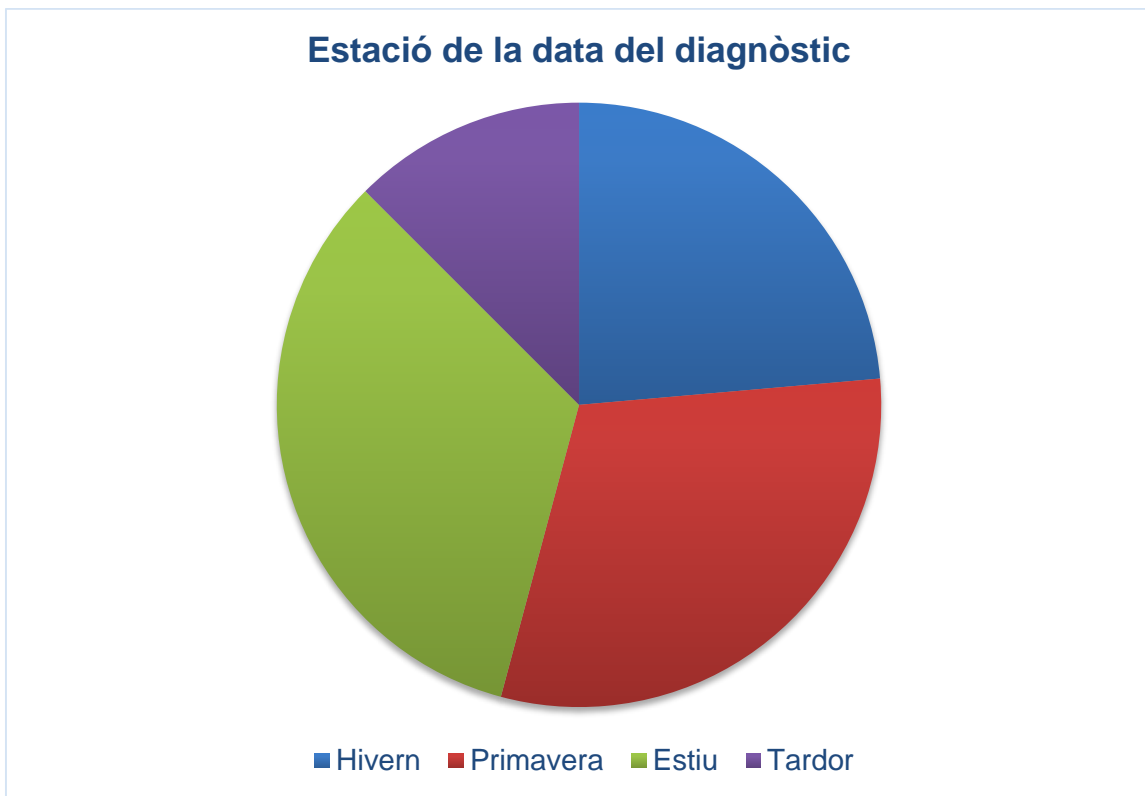


Figura 22. Tipus de melanoma.

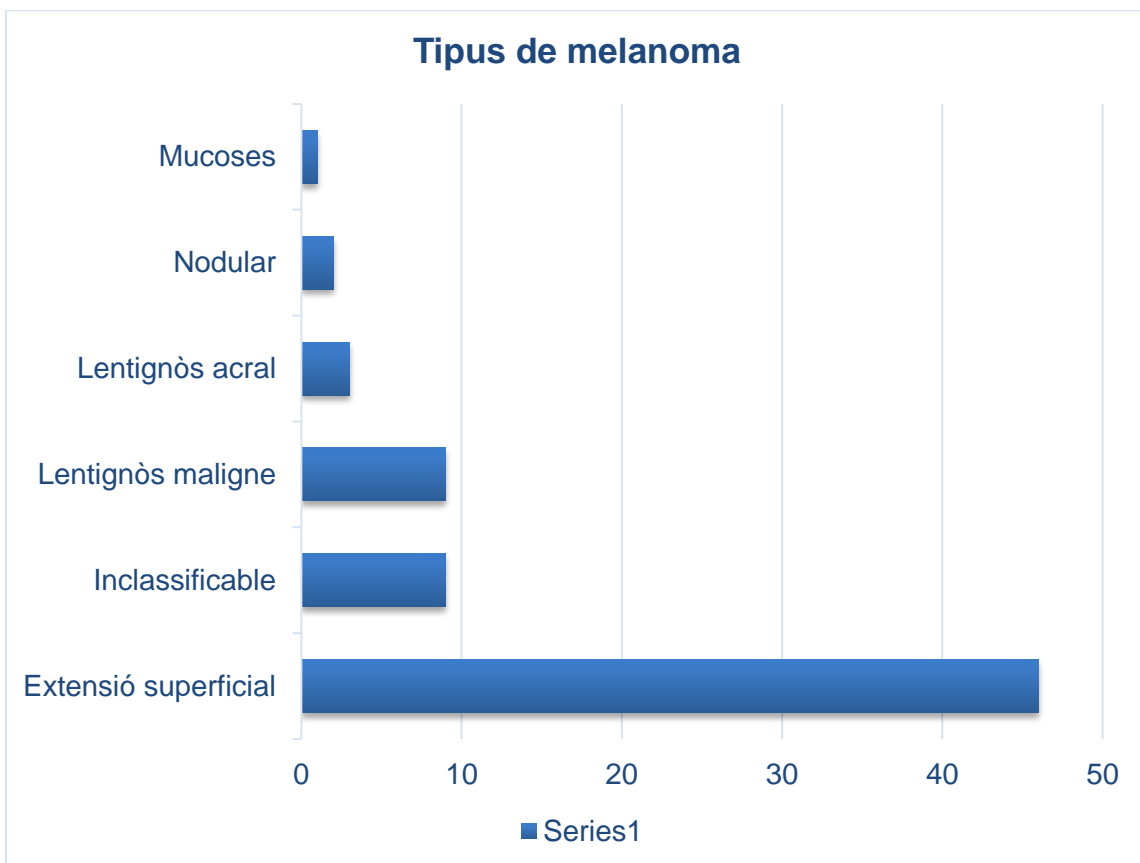


Figura 23. Localització del melanoma.

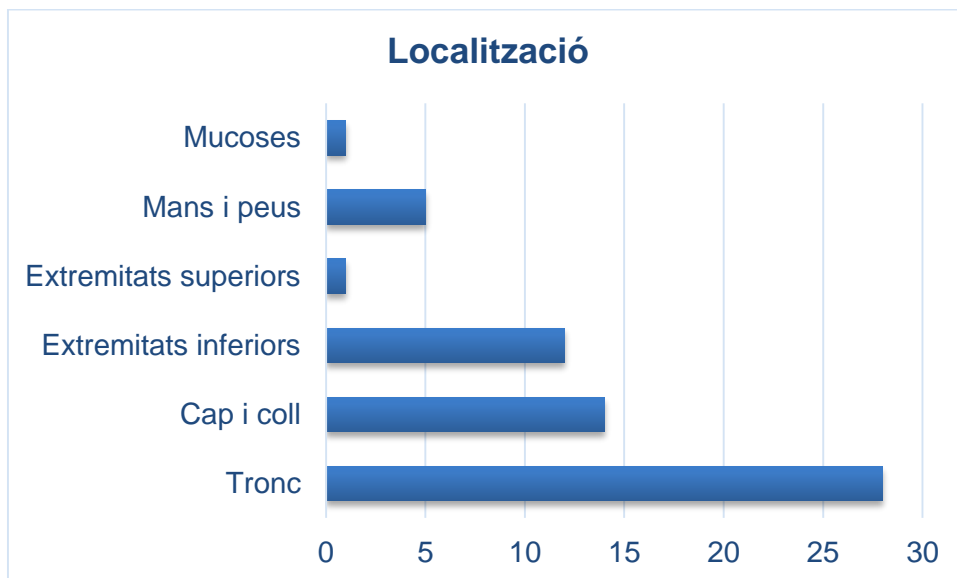


Figura 24. Gruix de Breslow del melanoma

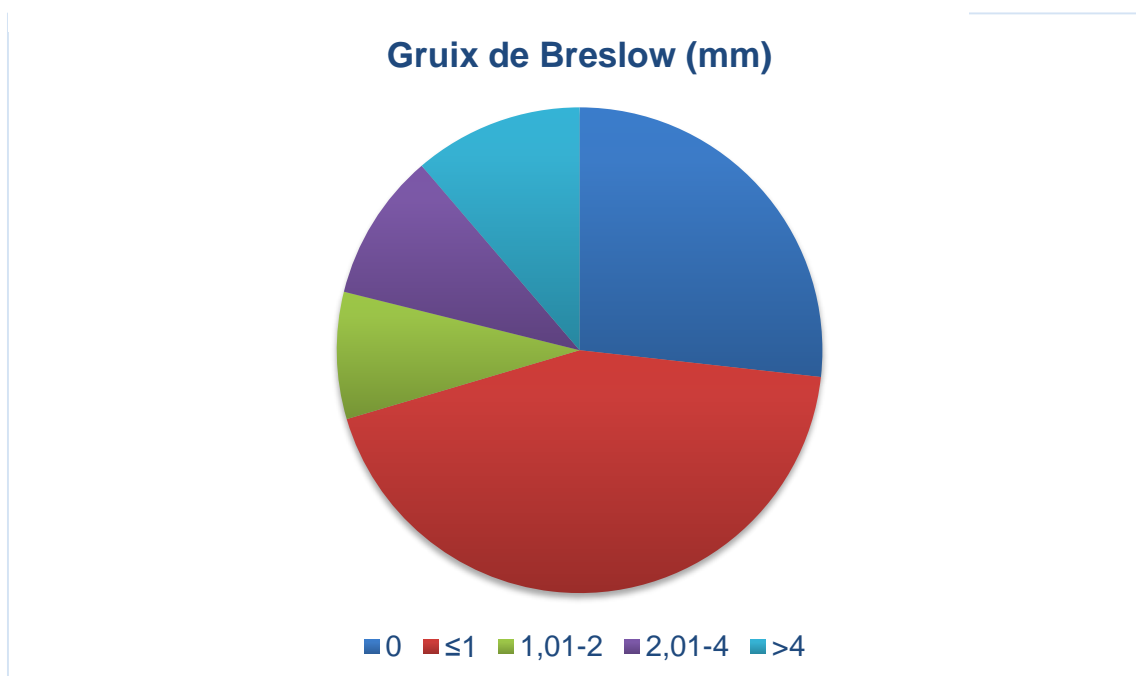
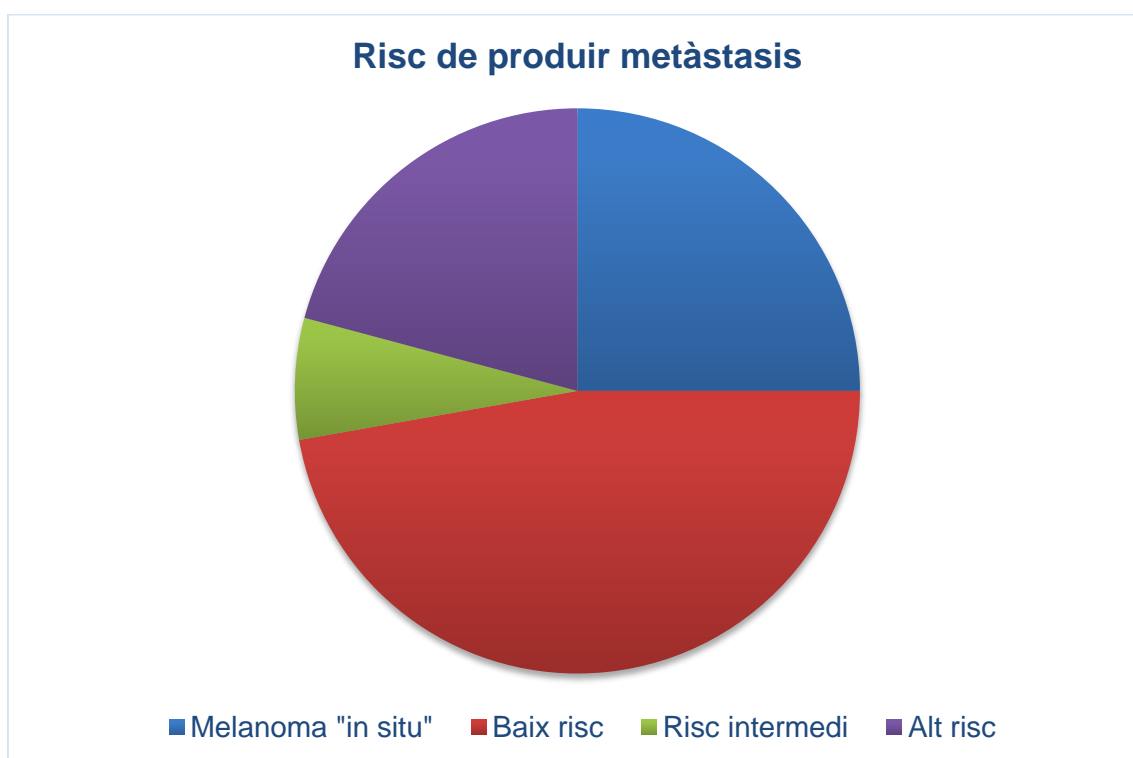


Figura 25. Risc de produir metàstasis del melanoma



### 3.3.3. Anàlisi de correlació entre diferents variables

La mediana d'edat dels homes va ser de 59,5 anys (23-87) i la de les dones va ser de 58,5 anys (31-86). (Veure Figura 26).

La mediana del gruix de Breslow en els homes va ser de 0,44 mm (0-20 mm) i en les dones de 0,59 mm (0-10 mm). Si mirem el Breslow agrupat en diferents categories, un 32,5% dels melanomes dels homes tenia un Breslow de 0mm, un 37,5% tenia un gruix de menys d'1 mm, un 10% tenia un gruix d'entre 1,01 i 2 mm, un 12,5% tenia un Breslow d'entre 2,01 i 4 mm i un 10% tenia un gruix de Breslow de més de 4 mm. Segons les dones, un 20% tenia un gruix de Breslow de 0 mm, un 53,3% tenia un Breslow de menys de 1 mm, un 6,6% tenia d'entre 1 i 2 mm, un 6,6% tenia un gruix de Breslow d'entre 2 i 4 mm i un 13,3% tenia un Breslow de més de 4 mm, és a dir, que en els grups de Breslow  $\leq 1$  mm i d'1,01 a 2 mm hi havia, proporcionalment, més dones; en el grup de Breslow de 2-4 mm hi havia més homes, però en el grup de Breslow 0 (melanoma in situ) hi havia, proporcionalment més homes i en el de  $>4$  mm hi havia més dones (Veure Figura 27).

El tipus de melanoma més comú dels homes era el d'extensió superficial, un 36%. El melanoma nodular i el de les mucoses només es presentava en els homes. En

les dones, el tipus de melanoma més comú era també el d'extensió superficial (27,7%). El percentatge de melanomes inclassificables era d'un 7% als homes i d'un 8,3% a les dones. (Veure Figura 28).

En els homes, en el 36%, la localització que més es donava era al tronc, seguit de les extremitats 22,2% i del cap i el coll 9,7%. L'únic melanoma de mucoses que inclou el treball es va veure en un home. La localització més comú en les dones era al tronc i a les extremitats. ( Veure Figura 29).

En el gruix de Breslow es veu com als pacients més joves (21-40 anys) el gruix predominant era més petit, així com al grup següent d'edat (41-60 anys), amb un predomini de melanomes in situ o  $\leq 1$ mm. En canvi, en les persones més grans (61-80 anys), es donava un gruix de Breslow més gran, sent el Breslow  $> 4$  mm el predominant a les persones de  $> 81$  anys. La mediana del grup d'edat 21-40 anys era 0,8 (0,2-4,8); 41-60 anys, 0,28 (0-20); 61-80, 0,7 (0-10) i  $>81$ , 4,2( 0-8,1) (Veure Figura 30)

En l'edat de 21-40, la localització més freqüent era al tronc (4,1%) i a les extremitats (1,4%), en les persones de 41-60 anys, la localització més comuna era al tronc (23,6%), a les extremitats (15,2%) i a les mans o els peus (4,1%). La localització en les mucoses només es donava en les persones de 61-80. En les persones majors de 81 anys la localització més comú era al cap i al coll (5,5%), seguit del tronc, un 2,7%, i les extremitats, un 2,7%. (Veure Figura 31)

El 26,8% dels homes i el 29% de les dones tenien antecedents de càncer personals. (Veure Figura 32). Com podem veure a la Figura 33, cap persona tenia antecedents personals de càncer en l'edat de 21-40. En el grup de 41-60 i de més de 81 anys, 5 i 4 persones tenien antecedents personals de càncer, respectivament, i l'edat on hi ha hagut més pacients amb antecedents personals ha estat en el grup de 61-80 (n=11).

Del total de pacients amb antecedents personals de càncer (n=18; càncer de pell n=9; càncer intern n=9) teníem recollides dades sobre el fototipus i sobre la presència o no de dany solar (lentígens postcremada, lentígens solars o senils i queratosis actíniques o solars) en 16 (8 amb càncer de pell i 8 amb càncer intern). Dels 8 pacients amb antecedents de càncer de pell, el 51,4% dels mateixos mostraven signes indirectes de dany solar, 20% tenien un fototipus I, 19,4% un



fototipus II, 6,7% un fototipus III i 16,7% un fototipus IV. Per contra, dels 8 pacients amb antecedents de càncer intern, tan sols un 47% dels mateixos mostraven signes indirectes de dany solar, cap d'ells tenien un fototipus I, un 19,4% tenien un fototipus II, 6,7% un fototipus III, i un 33,3% un fototipus IV. ( Veure Figura 34 i Figura 35).

En l'extensió de la malaltia, les dones tenien un percentatge més alt en el nombre de pacients amb metàstasis locoregionals (regionals), un 13% i els homes un 7%. (Veure Figura 36). Cap persona del grup d'entre 21-60 anys tenia metàstasis regionals. El 16,6% del grup d'edat de 41-60, tenien metàstasis locoregionals. El 8% tenia metàstasis regionals en el grup de 61-80, i un percentatge més elevat que els altres, el 33,3%, del grup de més de 81 anys tenia metàstasis locoregionals

En quan a la distribució dels diferents tipus de melanoma segons la localització, l'edat i el gruix de Breslow els resultats varen ser els següents: L'únic melanoma de mucoses de l'estudi es va localitzar a la mucosa conjuntival (de la conjuntiva de l'ull). Un gran percentatge dels melanomes de cap i coll corresponien al tipus melanoma sobre lentigen maligne (42,9%), seguits pel melanoma d'extensió superficial (21,4%) i els únics 2 casos de melanoma nodular (14,3%). En les extremitats superiors i inferiors predominaven els melanomes d'extensió superficial (91,7%). En el tronc passava el mateix (75%) amb un únic cas de melanoma sobre lentigen maligne (7%). En les mans i en els peus la majoria de melanomes eren del tipus lentiginós acral. La resta de melanomes no es varen poder classificar adequadament.

L'únic melanoma de mucoses es va veure en una persona de 79 anys d'edat (grup de 61-80 anys) al que el mateix any (2013) se li varen diagnosticar 2 altres melanomes, els 2 d'extensió superficial. Els únics 2 casos de melanoma nodular es varen diagnosticar en els grups de pacients de 41-60 anys i > 80 anys, un en cada grup. La majoria de melanomes lentiginosos acrals es varen observar en pacients de 61-80 anys (66,7%) i amb un percentatge no menyspreable (33,3%) de malalts del grup de 41-60 anys d'edat. Els melanomes sobre lentigen maligne es distribuïen entre els grups d'edat més grans, de 61-80 anys i > 80 anys (50% i 37,5%, respectivament), restant un petit percentatge (12,5%) en el grup de pacients de 41-60 anys. Finalment, els melanomes d'extensió superficial varen ser els únics que

varen afectar al grup més jove, de 21-40 anys (13%), afectant majoritàriament a adults de 41-60 anys (47,8%) o de 61-80 anys (34,9%), veient un únic cas en una persona > 80 anys. La resta de tumors varen quedar dins dels no classificables. (Veure Figura 38 i Figura 39)

En quan a la distribució segons el tipus de melanoma i el gruix de Breslow, com pot apreciar-se en la Figura 40, els 2 casos de melanoma nodular eren considerablement gruixuts (Breslow 2.01-4 mm). Entre els melanomes lentiginosos acral, trobem just un 33% de tumors primis (n=1, Breslow  $\leq 1$  mm), un 33% de tumors de gruix intermedi (n=1, Breslow 1,01-2) i un 33% de tumors gruixuts (n=1, Breslow 2,01-4 mm). Dintre del melanoma sobre lentigen maligne, una gran majoria eren lentígens malignes no invasius, és a dir melanomes “*in situ*” o de Breslow 0 (62,5%), un 25% eren tumors de gruix intermedi (Breslow 1,01-2), però un 12,5% eren melanomes molt gruixuts (Breslow > 4 mm). Finalment, en els melanomes d’extensió superficial, predominen, clarament, els casos de melanomes primis, amb menys d’1 mm de Breslow (65,2%) amb també alguns melanomes “*in situ*” o de Breslow 0 (10,9%), a part de algun melanoma de gruix intermedi (6,5%), algun gruixut (10,9%) i algun molt gruixut amb Breslow superior a 4 mm (6,5%). Cal destacar que entre els melanomes de Breslow 0 hi ha una gran majoria de melanomes inclassificables (75%) i de melanomes tipus lentigen maligne (62,5%). L’únic melanoma de mucoses era també un melanoma “*in situ*” o de Breslow 0.

Figura 26. Distribució de l'edat del melanoma en referència amb el sexe

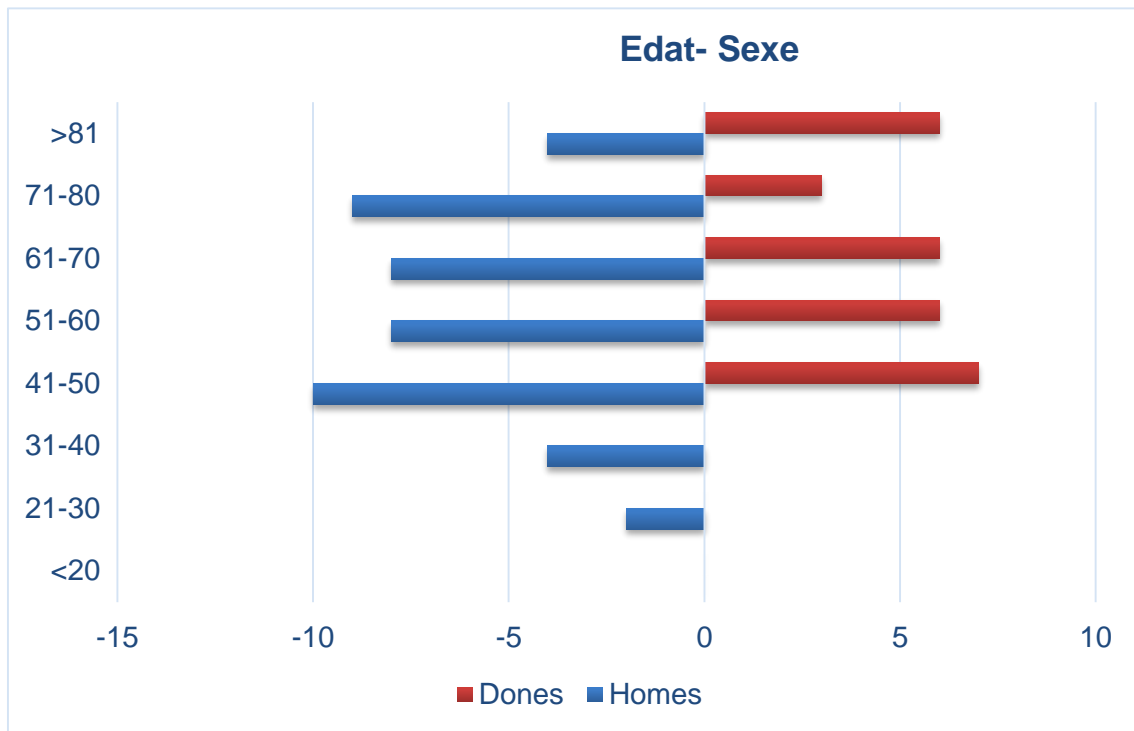


Figura 27. Relació del sexe amb el gruix de Breslow

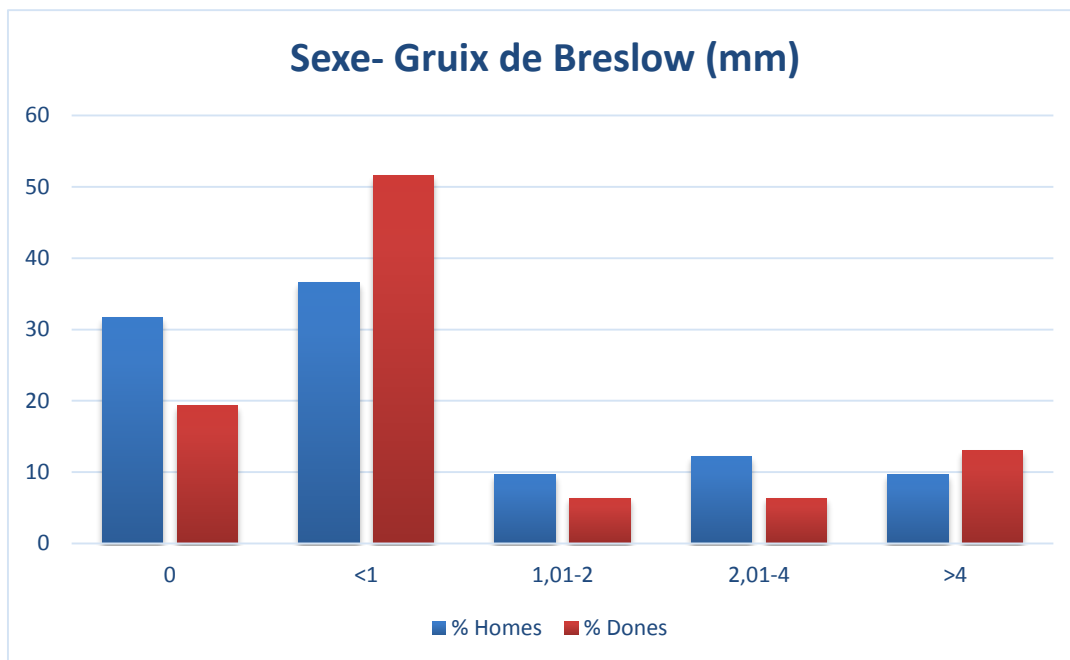


Figura 28. Relació del sexe amb el tipus de melanoma.

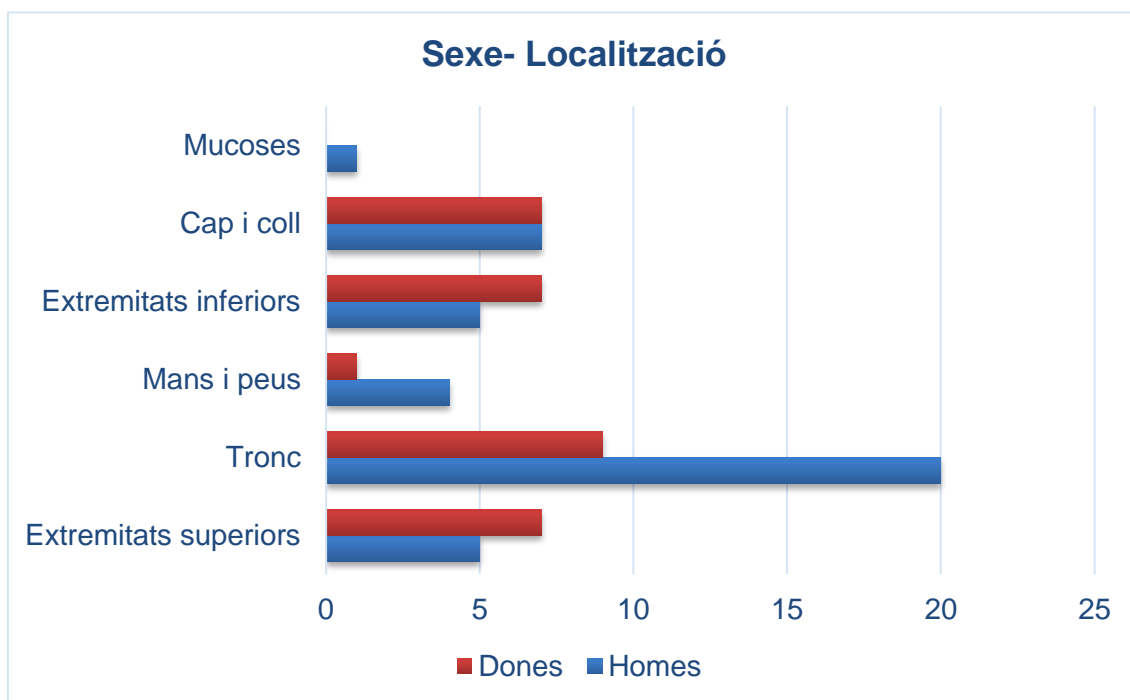


Figura 29. Relació del sexe amb la localització del melanoma.

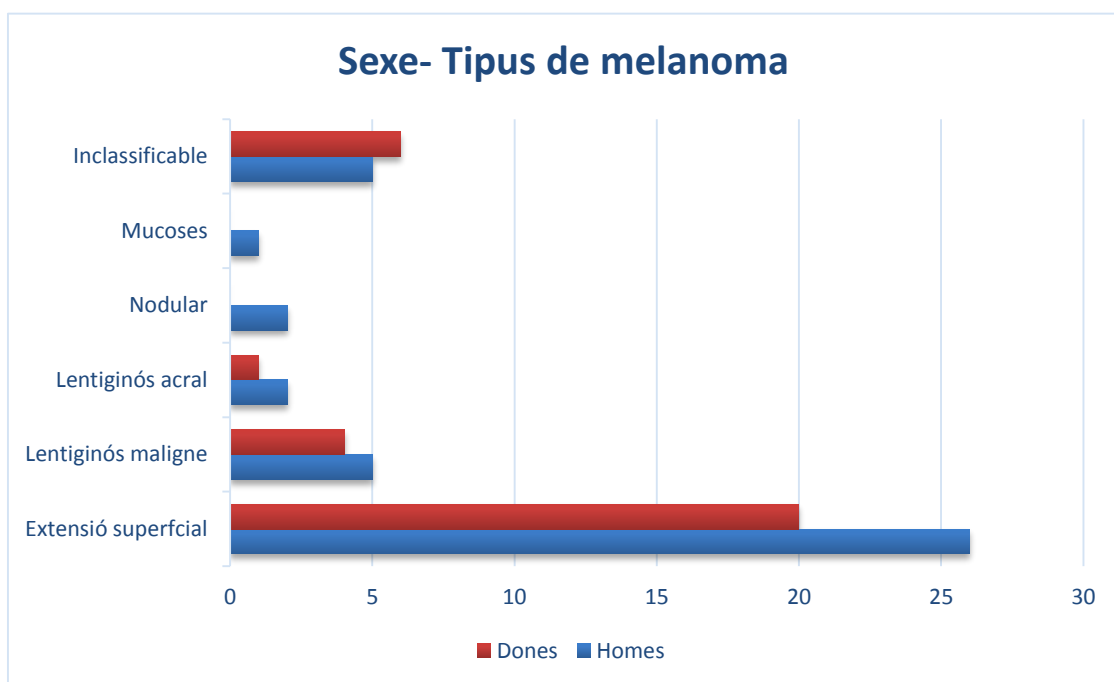


Figura 30. Relació entre l'edat i el gruix de Breslow.

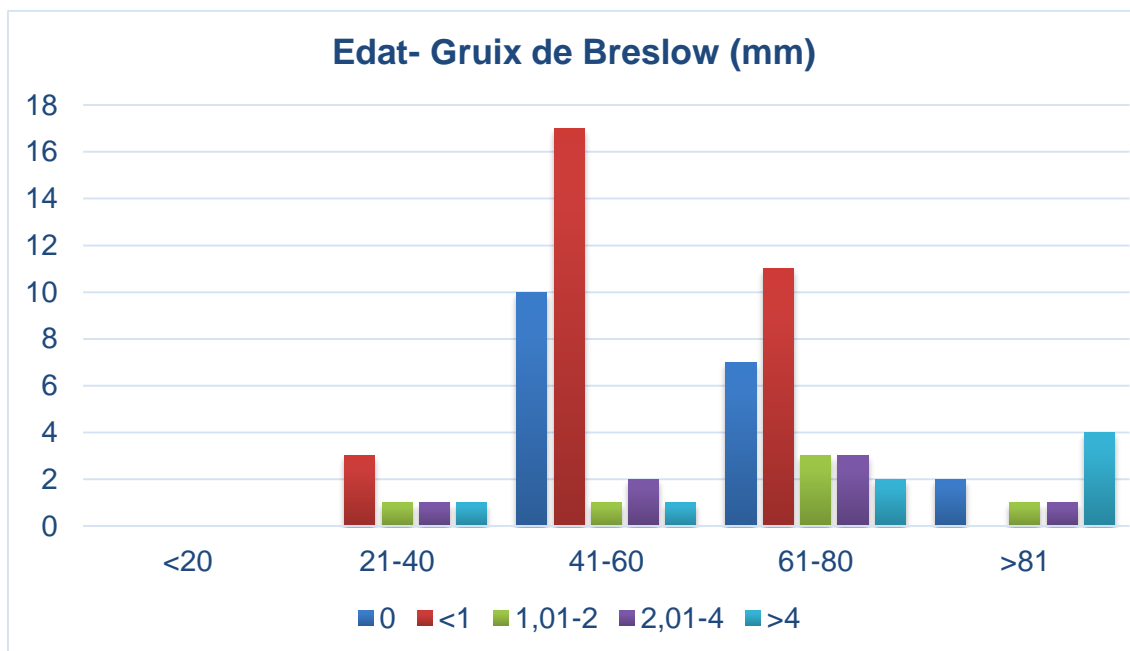


Figura 31. Relació entre l'edat i la localització del melanoma.

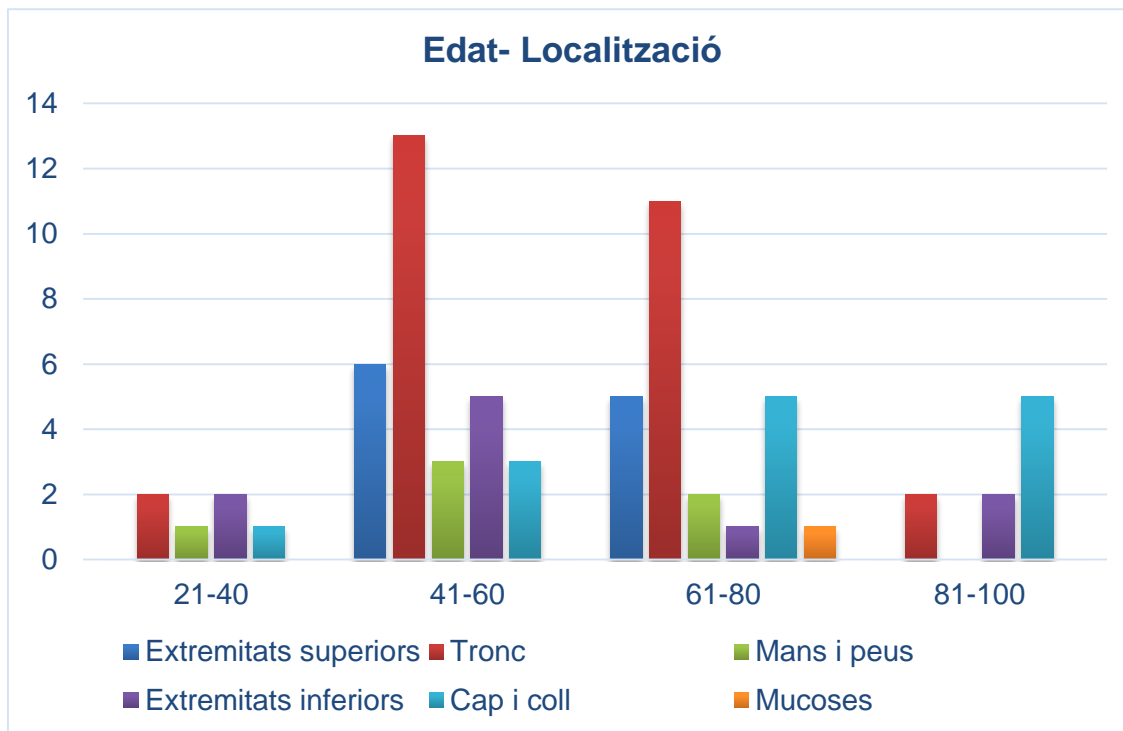


Figura 32. Relació entre els antecedents personals de càncer i el sexe.

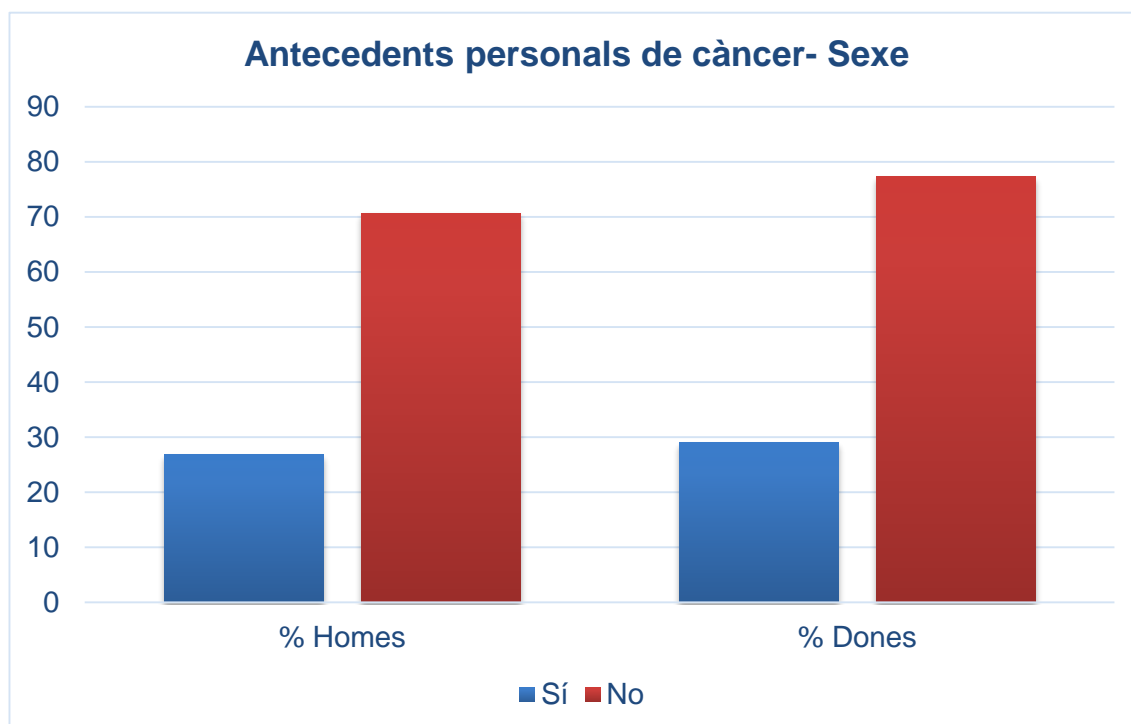


Figura 33. Relació entre els antecedents personals de càncer i l'edat

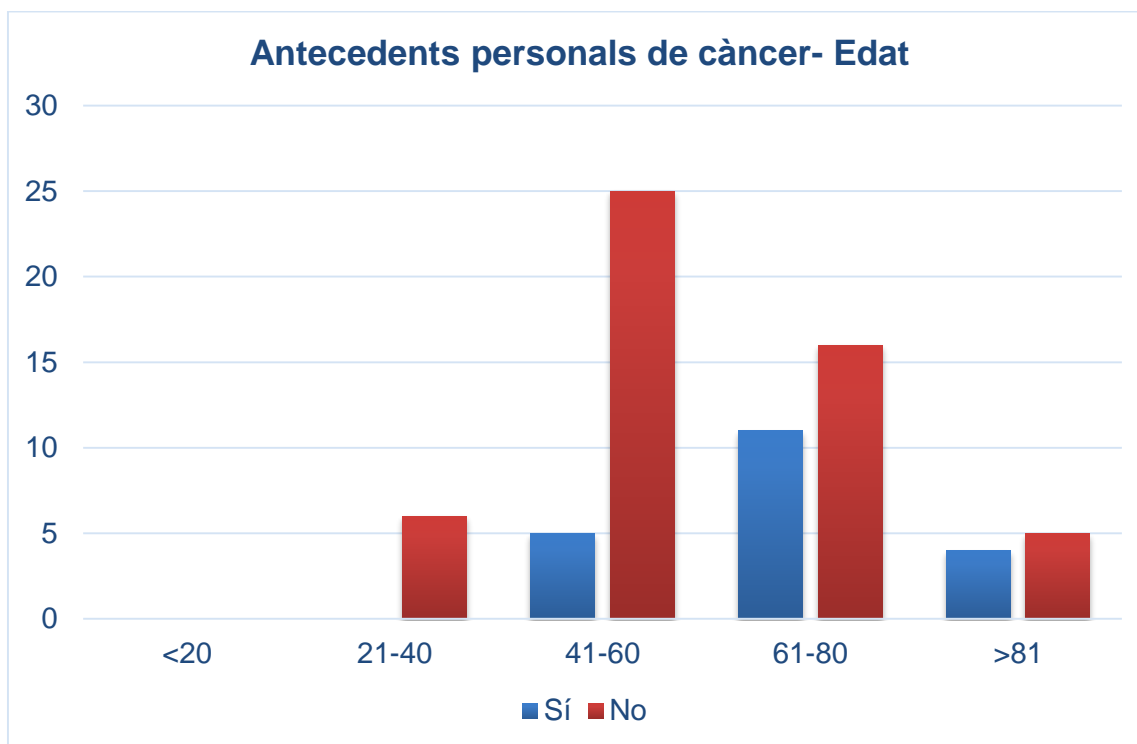


Figura 34. Relació entre els antecedents personals de càncer (en %) i el dany actínic.

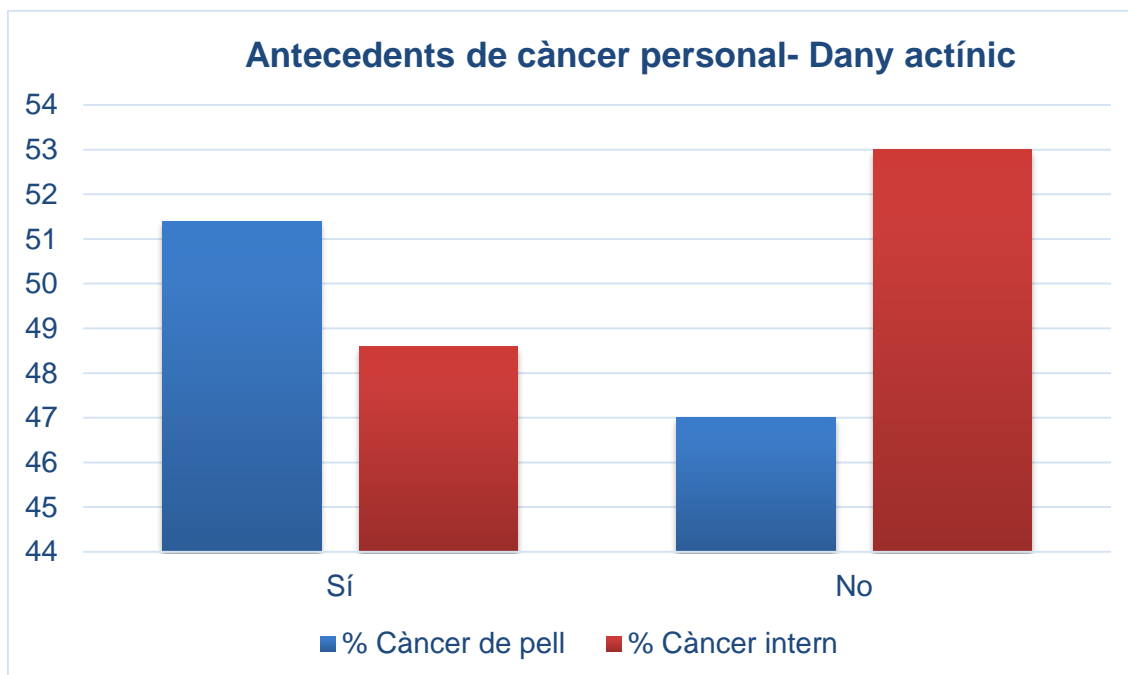


Figura 35. Relació entre els antecedents personals de càncer (en %) i el fototipus

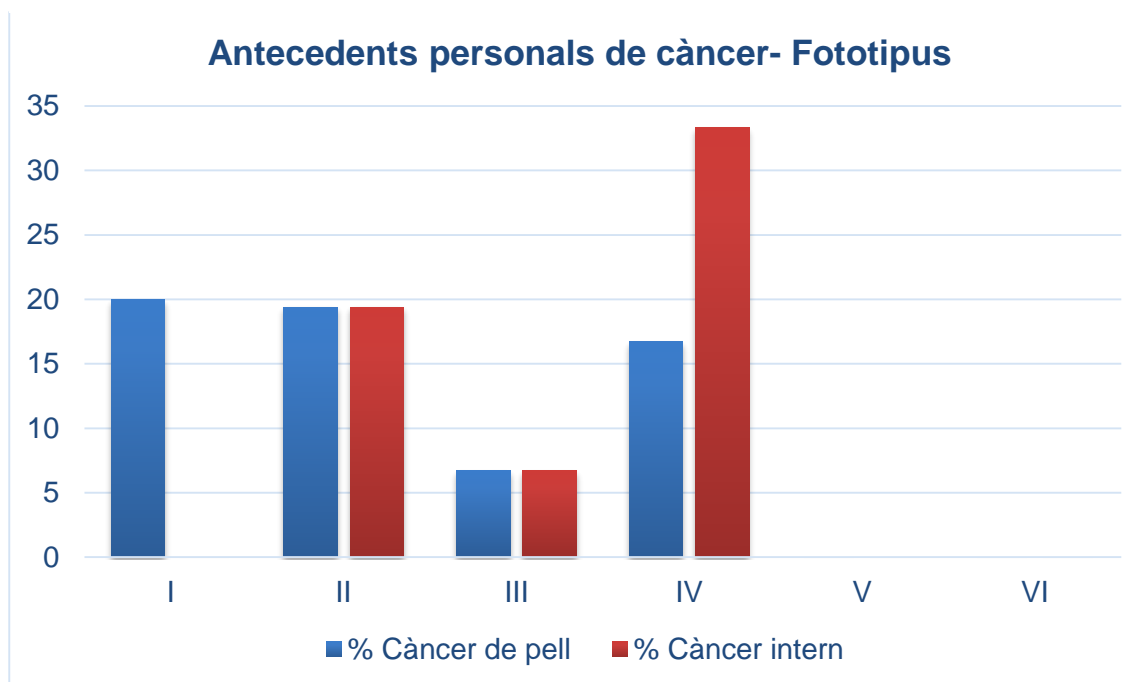


Figura 36. Relació de l'extensió de la malaltia amb el sexe (en %).

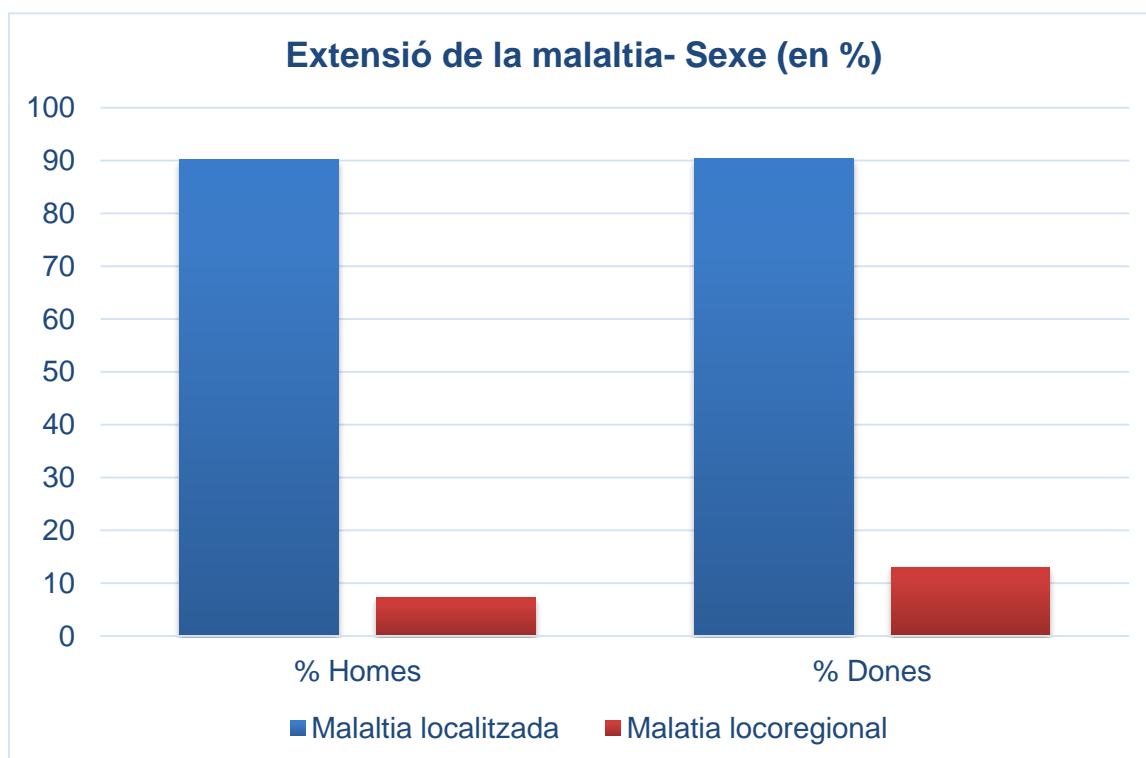




Figura 37. Relació de l'extensió de la malaltia amb l'edat (en %).

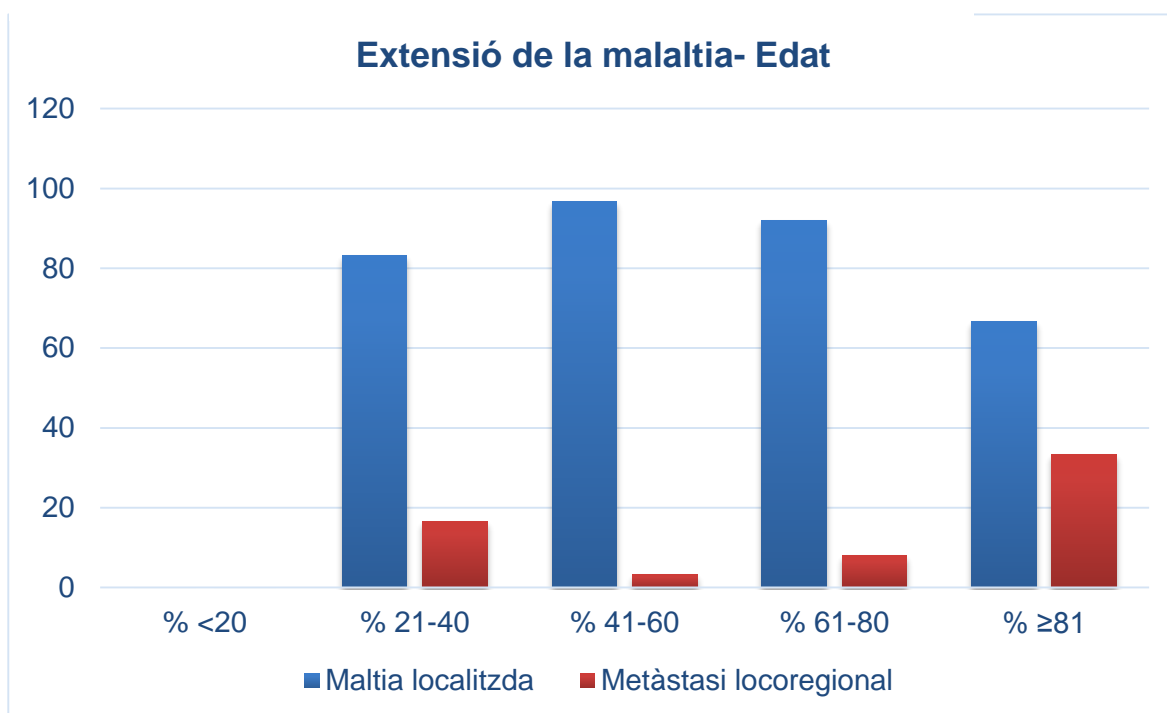


Figura 38. Relació de la localització del melanoma (en %) amb el tipus de melanoma.

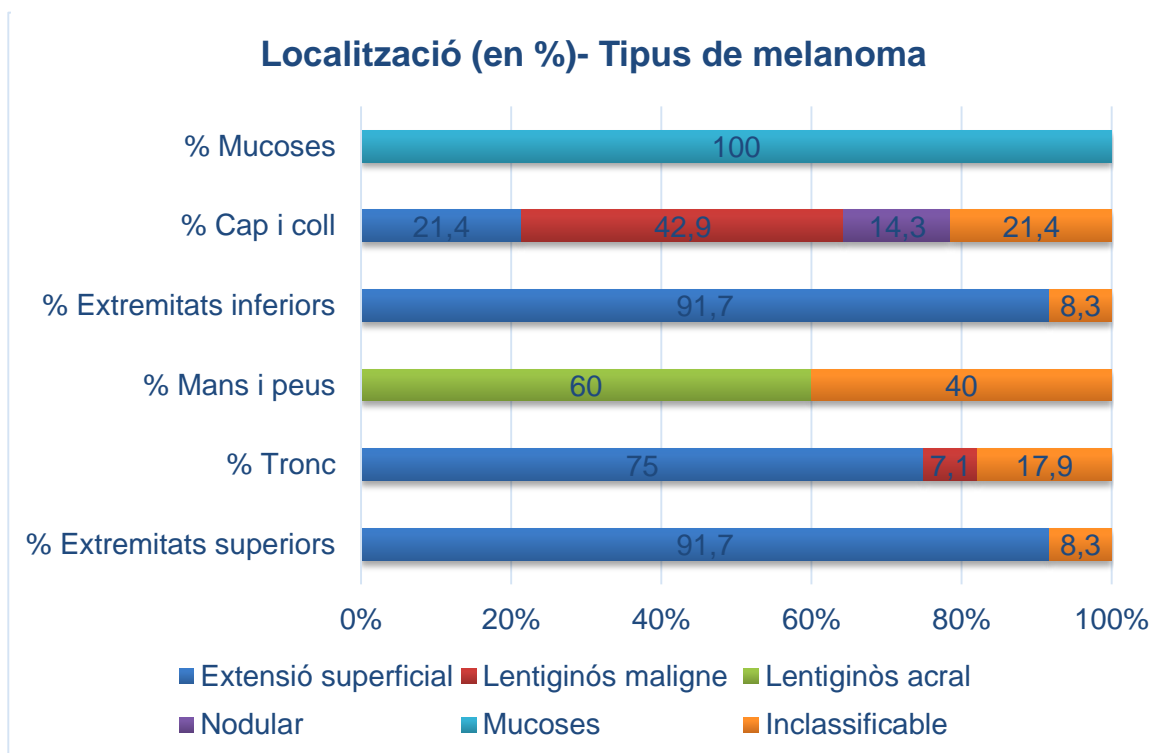


Figura 39. Relació de l'edat amb el tipus de melanoma (en %)

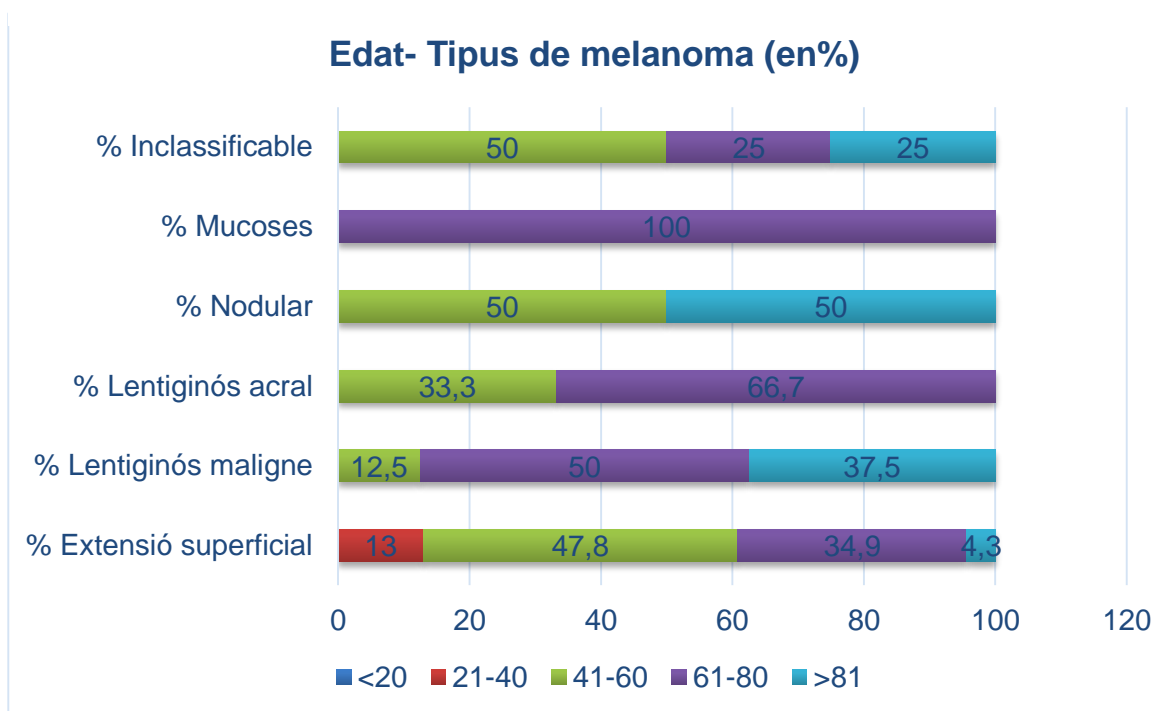
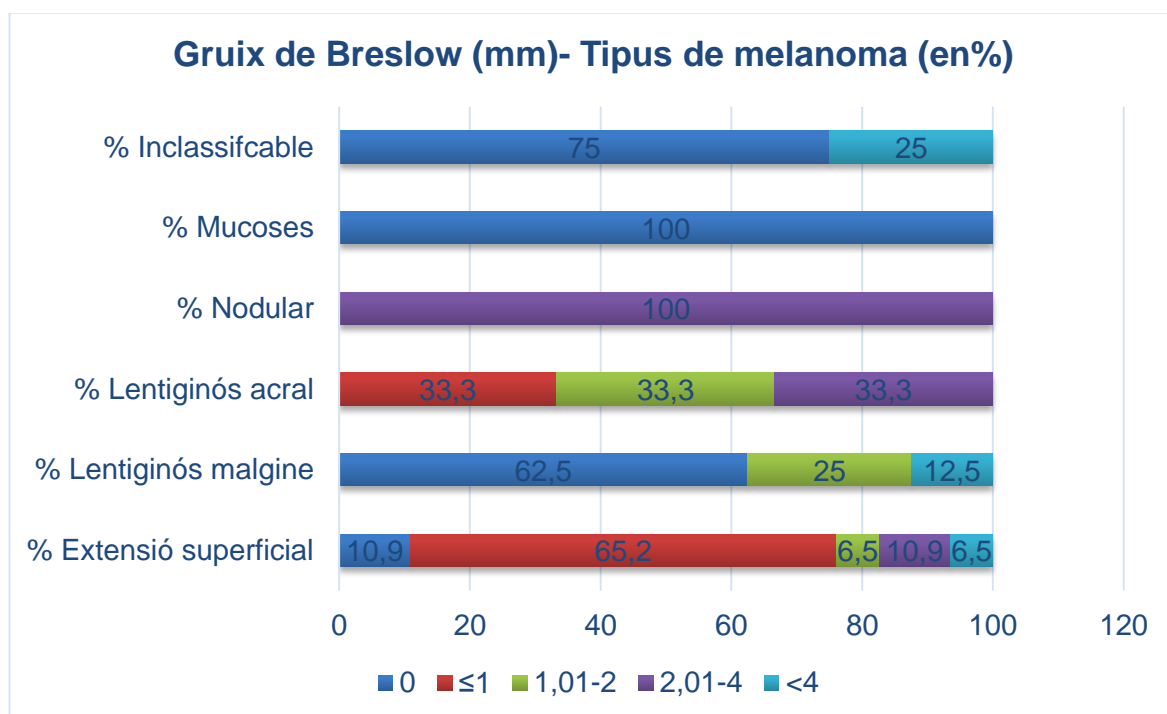


Figura 40. Relació del gruix de Breslow amb el tipus de melanoma (en %).



## 4. DISCUSSIÓ

### 4.1. Característiques dels pacients

Hi ha un lleuger predomini en el nombre d'homes envers de les dones, 38 i 31 respectivament. Això no correspon al observat a Catalunya en conjunt ni a Espanya. Podria ser fruit de la casualitat, perquè tan sols hem mirat un any, o degut a que la població de la província de Lleida és una població més envellida que la de les grans capitals. De fet, en treballs publicats a Catalunya es veu que en edats avançades el melanoma és més freqüent als homes.

L'edat mediana és de 59 anys, però agafa des de gent molt jove (23 anys) a gent molt gran (86 anys), demostrant que el melanoma no es tan sol un càncer de gent de la tercera edat. L'edat mediana de les dones és lleugerament inferior a la dels homes, d'acord amb el que ja es sabia.

Hi ha un predomini de pacients diagnosticats de melanoma que tenen la pell clara i els ulls clars i que són de fototipus II i un percentatge no menyspreable de cabell ros i algun pèl-roig. Això crida l'atenció perquè una majoria de la població de Lleida és d'ulls foscos, cabell fosc i fototipus III o IV. En conjunt demostra que el ulls clars, el cabell clar o pèl-roig i la pell clara són factors de risc per melanoma.

Hi ha clars signes indirectes de cremades solars en el 71% dels pacients, malgrat que tan sols aproximadament un 40% considera que ha tingut una exposició elevada al sol durant la seva vida i un 45% haver patit cremades solars importants. Això demostra que les cremades solars són un altre factor de risc per desenvolupar melanoma, que moltes persones no saben que posar-se vermells després d'exposar-se al sol ja es cremar-se i que sovint ens oblidem del que ens va passar quan érem petits o adolescents.

Un 30,9% de pacients amb melanoma tenen antecedents personals d'altres càncers, fonamentalment de càncers de pell. Aquest últim resultat també és lògic, tenint en compte que tan l'exposició exagerada a la llum del sol com el tenir ulls clars, cabell clar, fototipus I o II són factors de risc comuns pel melanoma i pels altres càncers de pell. També sabem que el melanoma a vegades es dona en un context familiar. Respecte als altres càncers interns, probablement el nombre de

pacients estudiat és massa reduït per pronunciar-nos. Per altra part, molts es veuen en gent gran, pel que poden ser simplement fruit de la casualitat, com passaria per exemple amb el càncer de pròstata, o són molt freqüents, com el de mama. No obstant, en la llista de càncers associats que hem observat trobem alguns que coincideixen amb lo publicat, com pròstata, mama, ronyó i leucèmia crònica. Comparar els nostres resultats amb els de la població normal del mateix sexe i edat és una cosa que està molt per sobre del que pretenem en el nostre treball.

El 49 % dels pacients tenen antecedents familiars d'altres càncers, tan cutanis com interns. Aquest punt és més difícil d'explicar. És fàcil respecte al melanoma i els altres càncers de pell, ja que la constitució s'hereta, però la llista de càncers extra cutanis és molt variada i necessitaríem fer estudis estadístics molt més complexos i amb molts més pacients per arribar a una conclusió.

#### 4.2. Característiques dels melanomes

La majoria de melanomes es diagnostiquen a l'estiu, la primavera o la tardor, que és quan les persones porten menys roba i és més fàcil que a algú li cridi l'atenció una piga "rara" a la pell.

El tipus de melanoma més freqüent és el melanoma d'extensió superficial (68%) i la localització on més pacients han tingut melanoma és al tronc (40,3%). Aquestes dades són les esperades en països amb un predomini d'habitants de raça blanca.

La majoria dels pacients té melanomes d'un gruix de Breslow  $\leq 1$  mm (43%), seguit del gruix 0 (26,3%). Tan sols un 9,7% tenen una malaltia locoregional en el moment del diagnòstic (ja sigui metàstasis ganglionars o cutànies) i cap pacient té metàstasis a distància en el moment del diagnòstic.

#### 4.3. Estudis de correlació entre algunes variables escollides

En els homes, la localització que més es dona, amb diferència, és el tronc (36%), seguit de les extremitats i del cap i el coll. A les mucoses només es troba en els homes. La localització més comú en les dones és al tronc i a les extremitats.

Aquestes dades concorden perfectament amb el publicat a altres estudis. En alguns d'ells justifiquen el que les dones tinguin més melanomes a les cames perquè porten més faldilles o pantalons curts als estius, però no es sap del cert.

En els joves la localització més freqüent és el tronc. El mateix passa amb l'edat mitjana, encara que també és més comú la localització a les extremitats. De fet, la tendència de que la distribució del melanoma a les dones més joves sigui més semblant a la dels homes ja s'ha comentat en altres estudis. Es pensa que es degut a que la indumentària per anar a la platja, amb la introducció del bikini pot ser una de les causes. En la gent més gran (de més de 80 anys), es donen més els melanomes a la cara o al coll. Això es pot explicar perquè el melanoma sobre lentigen maligne és típic de la gent molt gran i es localitza a cara i coll, en les zones que han estat exposades al sol tota la vida.

En la nostra mostra de malats la relació entre sexe i gruix de Breslow no reflexa clarament el que es veu en altres estudis a on els melanomes de les dones són més prims. No obstant, si s'exclouen els melanomes de gruix 0 i els de gruix > 4 mm, es compleix que les dones tenen melanomes més prims (de < Breslow) que els homes. Però en el nostre estudi la majoria de melanomes de gruix 0 són d'homes i la majoria de melanomes de gruix > 4 són de dones, el que ens desconfigura la tendència abans esmentada. No sabem com explicar aquesta dada si no és per la casualitat al analitzar un grup de pacients relativament petit. El mateix passaria amb la presència de metàstasis locoregional en el moment del diagnòstic que es veu més a les dones.

Els pacients més joves i d'edat mitjana tenen melanomes més prims, mentre que els més grans, especialment >80 anys, tenen melanomes més gruixuts, sovint amb metàstasis locoregionals ja en el moment del diagnòstic. Aquesta dada sí que concordaria totalment amb altres estudis del nostre entorn i d'altres països. No se sap si es degut a que el melanomes a aquesta edat són més agressius o a que el pacients no són tan curosos, tenen moltes altres malalties de que preocupar-se i consulten més tard.

En quan a la distribució dels diferents tipus de melanoma segons la localització, l'edat i el gruix de Breslow els resultats són els esperats. Els melanomes d'extensió superficial es veuen més al tronc i les extremitats, afecten a totes les edats, però

en gran part a gent jove i molts són prims (Breslow  $\leq 1$  mm) incloent algun melanoma “in situ”. Els 2 casos de melanomes nodulars que tenim es localitzen a cap i coll (com ja vàrem comentar a la teoria que podia passar), es veuen en persones d’entre 41 i 50 anys o molt grans i són força gruixuts, ja que des del principi tendeixen a envair les capes més fondes de la pell. A mans i peus veiem, sobretot, melanomes lentiginosos acrals, tal com està descrit, la majoria en pacients de 61-80 anys, però, de forma curiosa 1/3 dels nostres pacients té tumors acrals prims ( $\leq 1$  mm) cosa no molt habitual ja que les persones no solen observar-se massa les mans i els peus ni saben que a les mans i els peus també es poden tenir melanomes. A cap i coll, el grup més gran de melanomes són els melanomes sobre lentigen maligne i afecten a persones grans, tal com està descrit; com tenen una fase de creixement superficial de molts anys, no és rar que molts tinguin encara un Breslow 0 quan es diagnostiquen.

Per això també és lògic que entre els melanomes de Breslow 0 hi hagi una gran majoria de melanomes de tipus lentigen maligne i de melanomes inclassificables; ja que, sovint, en melanomes molt petits l’únic que es pot dir és que són “in situ”, és a dir, que no envaeixen, però no es poden classificar bé. Tampoc és d’estranyar que, malgrat que el melanoma sobre lentigen maligne creixi molt a poc a poc i es pugui diagnosticar quan té un Breslow 0, un percentatge considerable sigui molt gruixut (Breslow  $> 4$  mm) en el moment del diagnòstic perquè, com es dona en persones grans o molt grans, sovint no es miren tant i consulten al metge quan ja és massa tard.

Com era d’esperar, en els estudis de correlació, el signes de dany actínic i els fototipus clars (I i II) s’associen als càncers de pell (melanoma o no melanoma), però no al desenvolupament de càncers interns.

Per altra part, un percentatge important dels melanomes són d’alt risc, tenen un gruix de Breslow de més de 4 mm. Però hi ha un número molt elevat de pacients diagnosticats de melanoma que tenen melanomes in situ o de baix risc, són melanomes poc evolucionats i tenen un bon pronòstic.

En resum, les característiques del pacients amb melanoma diagnosticats a l’Hospital Arnau de Vilanova de Lleida durant l’any 2013 i les dels melanomes que varen desenvolupar són força semblants a les descrites a Espanya i Catalunya,

amb l'excepció de que aquell any es varen diagnosticar més melanomes en homes que en dones i que, en el nostre treball, no és del tot cert que els melanomes dels homes siguin de risc més alt que els de les dones.

## 5. CONCLUSIONS

Les dades d'edat, fototipus, color del cabell i dels ulls, hàbits d'exposició solar i dany solar dels nostres pacients, tipus de melanoma, època de l'any en que es diagnostiquen i característiques del mateixos són superposables, en el nostre treball, a les descrites a altres zones d'Europa, Espanya i Catalunya.

El què diferencia la nostra sèrie és que veiem més homes que dones i que els melanomes que veiem als homes no són més greus que els que veiem a les dones.

Una tercera part dels pacients tenen antecedents personals d'altres càncers, fonamentalment de càncers de pell. També trobem en més d'un 40% del pacients antecedents familiars de melanoma, d'altres càncers de pell i de càncers interns. No obstant, nosaltres no disposem d'eines suficients per afirmar que això succeeixi de forma més freqüent que en la població general.

Els signes de dany solar i els fototipus clars (I i II) s'associen als antecedents personals de càncers de pell (melanoma o no melanoma), però no al desenvolupament de càncers interns.

En conjunt, la majoria de pacients diagnosticats de melanoma (69,3%) tenen melanomes poc evolucionats (in situ o de baix risc) i, per tant, de bon pronòstic. Però encara un percentatge considerable dels melanomes són d'alt risc (Breslow > 4 o metàstasis locals en el moment del diagnòstic), és a dir que encara més de la quarta part dels melanomes de la nostra àrea geogràfica (27,8%) es diagnostiquen tard.

En conseqüència, donat que el melanoma pot ser una malaltia mortal, encara s'ha de treballar des d'institucions públiques i privades en la prevenció del melanoma, tan per evitar una exposició excessiva a la llum del sol com per que la població general aprengui a reconèixer quin aspecte té un melanoma i consulti al metge quan aquest sigui curable. Aquest esforç s'ha de dirigir especialment a les persones de fototipus clars, que es cremen amb facilitat, ulls clars, cabell ros o pèl-roig, nombroses pigues i amb antecedents personals o familiars de càncer de pell, especialment de melanoma. Aquest missatge ha d'anar dirigit a totes les edats, ja



que la protecció solar és important des de la infància, però el reconeixement del melanoma, quan encara és prim i curable, és important en adults joves, edat mitjana i en persones d'edat avançada en les que, sovint, la cura d'altres malalties internes fa que no s'observi en detall les malalties de pell.

## 6. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

### ARTICLES

Caini et al (2014). The risk of developing a second primary cancer in melanoma patients: a comprehensive review of the literature and meta-analysis. *J Dermatol Sci*; 75: 3-9.

- Kempf W, Mertz KD, Hofbauer GF, Tinguely M (2013). Skin cancer in organ transplant recipients. *Pathobiology*;80:302-309

- Otley CC (2006). Non-Hodgkin lymphoma and skin cancer: A dangerous combination  
*Australas J Dermatol*; 47: 231-236

- Potrony M et al (2014 Jul 24). Increased prevalence of lung, breast, and pancreatic cancers in addition to melanoma risk in families bearing the cyclin-dependent kinase inhibitor 2A mutation: Implications for genetic counseling. *J Am Acad Dermatol*. [Epub ahead of print]

- Puig S, Marcoval J, Paradelo C, Azon A, Bartralot R, Bel S, Bigata X, Boada A, Campoy A, Carrera C, Curco N, Dalmau J, Ferrándiz C, Ferreres JR, Formigon M, Gallardo F, Gonzalez A, Just M, Llistosella E, Martí RM, Nogues ME, Pedragosa R, Pujol JA, Roldán-Marín R, Sabat M, Salleras M, Smandia JA, Zaballos P, Plana E, Malvehy J (2014, Nov 4). Melanoma Incidence Increases in the Elderly of Catalonia But Not in the Younger Population: Effect of Prevention or Consequence of Immigration? *Acta Derm Venereol*. [Epub ahead of print]

- Marcoval J, Moreno A, Torras A, Baumann E, Graells J, Gallego MI (2008). Changes in incidence of malignant melanoma in the last 19 years in a tertiary hospital on the Mediterranean coast. *Actas Dermosifiliogr*; 99: 464-8.

- Ríos L, Nagore E, López JL, Redondo P, Martí RM, Fernández-de-Misa R, Soler B (2013 Nov). Melanoma characteristics at diagnosis from the Spanish National

Cutaneous Melanoma Registry: 15 years of experience. Actas Dermosifiliogr;104(9):789-99.

### PLANES WEB

- Marti RM. Protocolos terapéuticos. Tumores cutáneos. Melanoma [en línia] [Consulta:19/09/14] Recuperat de:<http://dermatoweb.net/>
  
- Puig S, Marti RM. Seminarios. Tema 28. Tumores melanocíticos: nevus i melanomes [en línia] [Consulta: 06/09/14] Recuperat de: <http://dermatoweb.net/>
  
- Commonwealth of Australia (2014)Melanoma of the skin statistics [en línia] [Consulta:03/11/14] Recuperat de: <http://canceraustralia.gov.au/affected-cancer/cancer-types/melanoma-skin/melanoma-skin-statistics>
  
- Centers for Disease and Prevention Division of Cancer PreventionI (2014) Cancer Types Grouped by Race and Ethnicity [en línia] [Consulta 06/10/14] Recuperat de: <http://apps.nccd.cdc.gov/uscs/>
  
- FUNCA (2001). Registe de càncer de Tarragona [En línia] [Consulta:03/11/14] Recuperat de: <https://funca.cat/registro>
  
- Generalitat de Catalunya (2012). Registre de càncer de Girona. [en línia] [Consulta:03/11/14] Recuperat de: [http://ico.gencat.cat/es/professionals/serveis\\_i\\_programes/registre\\_del\\_cancer/](http://ico.gencat.cat/es/professionals/serveis_i_programes/registre_del_cancer/)
  
- IARC (2014) Cancer Fact Sheets [En línia] [Consulta: 03/11/14] Recuperat de: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>

- IARC (2014) European register Cancer. [en línia] [Consulta: 12/09/14] Recuperat de: <http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=20>

## TESIS

Ortega Bravo M. Prevalencia del cáncer cutáneo no melanoma i factores de riesgo asociados. Tesis Doctoral. Universitat de Lleida. 5 d'Abril de 2004.

