

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Escuela de Medicina

RESULTADOS DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON MELANOMA  
MALIGNO EN LA UNIDAD DE PIEL DEL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR.  
HERIBERTO PIETER", EN EL PERIODO ENERO 2010 A ENERO 2015



Anteproyecto de tesis de grado para optar por el título de:

**Master en Oncología Clínica**

Sustentante:

Ángela Grano de Oro.

Matrícula 13-9710.

Asesores:

Dra. Rosa Haydee Vasallo (Clínico)

Dra. Claridania Rodríguez (Metodológico)

Los conceptos emitidos en el presente anteproyecto de tesis de grado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante del mismo.

Santo Domingo, República Dominicana

2020

## DEDICATORIAS

A Dios todo poderoso por ser mi Fortaleza en todo momento por permitirme llegar a este momento tan importante de mi formación profesional.

A mis padres William Grano de oro y Ángela Herrera por siempre estar a mi lado apoyándome a seguir este camino

A mi esposo e hijos y por apoyarme en todo momento ustedes son mi mayor bendición.

A mi familia por siempre confiar y ser mi bastón en este recorrido.

A mis profesores por ser mis mentores en todo momento con sus enseñanzas dejando huellas en mi recorrido.

A mis compañeros que caminamos juntos, logramos un apoyo y unificación donde logramos lazos de hermandad.

## INDICE

		Indice General	3
		Indice de tablas	4
		Resumen	5
		Abstract	6
Capítulo	1	Introducción	7
	1.1	Antecedentes	8
	1.2	Planteamiento del Problema	9
	1.3	Objetivos	11
	1.4	Justificación	12
Capítulo	2	Marco Teórico	13
	2.1	Factores Epidemiológicos y de riesgo	15
	2.2	Clasificación histopatológica	17
	2.3	Factores pronósticos	18
	2.4	Biomarcadores moleculares	18
	2.5	Estadío Clínico (TNM)	19
	2.6	Tipos de tratamiento	20
	2.7	Contextualización	22
Capítulo	3	Marco Metodológico	24
	3.1	Tipo de estudio	25
	3.2	Área de Estudio	25
	3.3	Método y Técnica	25
	3.4	Universo y muestra	25
	3.5	Criterios de inclusión y exclusión	25
	3.6	Operacionalización de las Variables	26
	3.7	Instrumentación	27
	3.8	Procedimiento	28
	3.9	Plan de tabulación y análisis de Datos	28
	3.10	Aspectos éticos	28

Capítulo	4	Presentación de resultados y análisis de datos	29
Capítulo	5	Conclusiones y Recomendaciones	50
Capítulo	6	Referencias Bibliográficas	52
Capítulo	7	Anexos	56
	7.1	Cronograma	57
	7.2	Instrumento de recolección de datos	58
	7.3	Costos y Recursos	60
	7.4	Evaluación	62

### INDICE DE TABLAS y GRÁFICOS

		página
Tabla y gráfica No. 1	Distribución por edad	30
Tabla y gráfico No.2	Distribución por género	31
Tabla y gráfico No.3	Distribución por procedencia	32
Tabla y gráfico No. 4	Localización Anatómica de tumor primario	33
Tabla y gráfico No. 5	Escala de Karnofsky	34
Tabla y gráfico No. 6	Niveles de Deshidrogenasa Láctica (LDH)	35
Tabla y gráfico No. 7	Tipos Histológicos de Melanoma Maligno	36
Tablas y gráficos No. 8	índice de Breslow	37
Tablas y gráficos No. 9	Índice de Clark	37
Tabla y gráfico No. 10	Distribución por etapa clínica	38
Tabla y gráfico No. 11	Distribución por sitios de Metástasis	39
Tabla y gráfico No. 12	Enfermedad Recurrente	40
Tabla y gráfico No. 13	Procedimientos Quirúrgicos	41
Tabla y gráfico No. 14	Tratamiento clínico	42
Tabla No. 17	Tratamiento con Radioterapia	44
Tablas No. 18 y 19 y Gráfico No. 15	Supervivencia en pacientes con Melanoma Maligno	45
Tabla No. 20	Resumen de resultados	46

## RESUMEN

Se realizó un estudio de investigación, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, basado en la revisión del expediente clínico, como unidad de observación y análisis, de los pacientes con diagnóstico de Melanoma Maligno que recibieron tratamiento en la Unidad de piel del el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter en el período 2010-2015, que nos permitirá presentar y analizar los resultados obtenido en su manejo. **Material y Método:** El método de investigación utilizado fue el lógico deductivo y analítico. La técnica de investigación fue la revisión de la historia y evolución contenidas en el expediente clínico de los pacientes. La cohorte en estudio estuvo constituido por 50 expedientes clínicos, se utilizo un instrumento para recolección de datos, fueron presentados en tablas los resultados obtenidos en números porcentuales y naturales. **Resultados:** Al 90% de los pacientes se le realizó un procedimiento quirúrgico, a toda resección amplia, 56% disección ganglionar y 34% amputación de orjejo. El 89. El 58% recibió tratamiento clínico. El interferón fue el tratamiento más utilizado en 89.66%, en menor proporción Dacarbacina 6.90% y Dacarbacina más Carboplatino en 3.45%. El melanoma acral lentiginoso se observó en un 66% y el miembro inferior en 88%. El breslow en 90% fue de 2 a 4 mm. 68% de las etapas clínicas fueron I y II. La edad promedio fue 59 años y el género masculino fue el más afectado, la LDH se elevó en 32%. El 90% de los pacientes está vivo a 5 años. **Conclusiones:** El tratamiento primario fue quirúrgico, la mitad de ellos recibieron tratamiento adyuvante con interferón, el 90 % está vivo a 5 años.

**Palabras clave:** melanoma maligno; neoplasias cutáneas, Interferon, factores pronósticos



## ABSTRACT

A descriptive, retrospective, cross-sectional research study was carried out, based on the review of the clinical record, as an observation and analysis unit, of patients with a diagnosis of Malignant Melanoma who received treatment at the Skin Unit of the Institute of Oncology Dr. Heriberto Pieter in the period 2010-2015, which will allow us to present and analyze the results obtained in its management. **Material and Method:** The research method used was the deductive and analytical logic. The investigation technique was the review of the history and evolution contained in the clinical record of the patients. The study cohort consisted of 50 clinical records, an instrument was used to collect data, the results obtained in percentage and natural numbers were presented in tables. **Results:** 90% of the patients underwent a surgical procedure, all wide resection, 56% lymph node dissection and 34% finger amputation. 89.58% received clinical treatment. Interferon was the most used treatment in 89.66%, in a lower proportion Dacarbazine 6.90% and Dacarbazine plus Carboplatin in 3.45%. Lentiginous acral melanoma was observed in 66% and the lower limb in 88%. The breslow in 90% was from 2 to 4 mm. 68% of the clinical stages were I and II. The average age was 59 years and the male gender was the most affected, LDH rose by 32%. 90% of patients are alive at 5 years. **Conclusions:** The primary treatment was surgical, half of them received adjuvant treatment with interferon, 90% are alive at 5 years

**Key Words:** Malignant melanoma, Skin neoplasm, Interferon, prognostic factors

## Capítulo 1. INTRODUCCIÓN

De los tres tipos de cáncer de piel causados por la exposición crónica y excesiva al sol (Epitelioma basocelular, carcinoma epidermoide y melanoma maligno), el epitelioma Basocelular es el más común; sin embargo, los melanomas son los más invasivos y potencialmente mortales. Al respecto, el nombre genérico de melanoma procede del griego *mélas* "negro" y *oma* "tumor", y se ha usado para nombrar la transformación Maligna de las células pigmentadas de la piel, los meloncitos. Por lo general es un tumor cutáneo, y altamente invasivo por su capacidad de generar metástasis. (1)

Si bien el melanoma se presenta con más frecuencia entre la quinta y la sexta década de la vida, su incidencia en personas de entre 25 y 29 años se ha incrementado como el Cáncer más común en este grupo etario. De las personas afectadas, el 95 por ciento se origina en la piel y en el restante 5 por ciento en ojos y mucosas (boca, vagina o ano); asimismo, en 3 a 10 por ciento se presenta como enfermedad metastásica, sin lesión primaria clínicamente evidente. Hoy se considera la quinta neoplasia maligna más común en hombres y la sexta en frecuencia en mujeres, asociada a una alta morbilidad y mortalidad, por el alto riesgo de metástasis nodal regional y a distancia. (2)

El único tratamiento efectivo es la resección quirúrgica del tumor primario antes de que alcance un grosor mayor de 1 mm. Es una enfermedad compleja de causas numerosas. Por todo lo antes expuesto, se decidió efectuar una revisión de la bibliografía existente, a fin de plasmar algunos aspectos importantes en cuanto al diagnóstico y tratamiento.

## 1.1 ANTECEDENTES

El melanoma maligno es el 5to cáncer más prevalente entre hombres y el sexto más común entre mujeres en Estados Unidos, su incidencia se ha venido incrementando cada año durante las últimas décadas. La edad media para el melanoma es de 59 años y aproximadamente, el 21 por ciento de los pacientes se encuentran por debajo de los 45 años de edad al momento del diagnóstico. En el grupo de mujeres de 25-29 años el melanoma es el cáncer más común, entre 25-



35 años es el segundo tipo más común de neoplasia maligna, siendo el cáncer de seno el más frecuente. (2)

El riesgo de recurrencia del melanoma y el pronóstico está relacionado con el nivel de profundidad de Breslow, la presencia de ulceración del tumor primario y el número de ganglios linfáticos regionales comprometidos. Los factores de riesgo para melanoma incluyen: historia familiar, múltiples lunares clínicamente atípicos, haber tenido melanoma anteriormente, no usar protector al tomar sol. El melanoma puede aparecer en áreas del cuerpo que no estén expuestas al sol, y en áreas extracutáneas, coroides, mucosa vía respiratoria superior (nariz) tubo digestivo (ano) aparato genitourinario (vagina). (3)

Aproximadamente el 10 por ciento de los melanomas son familiares, pueden atribuirse a genes de predisposición de penetrancia elevada (cdkan2ay cdk4) y genes de predisposición de baja penetrancia. Se estima que el 80-85 por ciento de los pacientes con melanoma se presentan con enfermedad localizada, 10-13 por ciento con enfermedad regional, 2-5 por ciento con enfermedad metastásica a distancia. (4)

La cirugía puede ser curativa en un 90 por ciento de los pacientes de bajo grado estadio I y el 70 por ciento en lo pacientes con riesgo intermedio en estadio II A, para el momento de la presentación. El tratamiento sistémico del Melanoma con quimioterapia en enfermedad metastásica ha demostrado ser poco eficaz, lo que empeora su pronóstico Las terapias adyuvantes son prescritas después de la cirugía a pacientes de alto riesgo de recurrencia del tumor para reducir el riesgo de muerte en pacientes con melanoma de alto riesgo. Mocellin y colab. en la revisión de 18 estudios con más de 10,000 participantes demostró que el tratamiento con interferón puede mejorar la supervivencia de pacientes con melanoma de alto riesgo después de un tratamiento quirúrgico para la extirpación del tumor primario, con una toxicidad limitada. (4)

## **1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Actualmente el melanoma maligno es el tipo de cáncer de piel más agresivo y con peor pronóstico sino se trata adecuadamente; las etapas avanzadas localmente y metastásicas son potencialmente letales. El interferón ha demostrado

en numerosos estudios ser la terapia adyuvante más eficaz en el tipo de paciente candidato al mismo.

En la unidad de piel del Instituto de Oncología "Dr. Heriberto Pieter" se reciben pacientes en etapas avanzadas y de alto riesgo, el tratamiento quirúrgico que en etapa temprana puede ser curativo, en estas etapas no es suficiente para contener la enfermedad. El tratamiento adyuvante en etapa localmente avanzada mejora el control local de la enfermedad y supervivencia; en la unidad de Piel del Instituto de Oncología un grupo de pacientes fue tratado de modo adyuvante con interferón, tratando de mejorar su pronóstico, otros pacientes ya metastásicos recibieron tratamiento con quimioterapia en el periodo del estudio (2010-2015), pero los resultados no han sido evaluados,

Aunque actualmente las guías internacionales han retirado el uso de interferón por su baja eficacia, solo manteniendo su indicación en ciertas circunstancias, debido al desarrollo de otras modalidades de tratamiento más efectivas, pero con acceso limitado para nuestros pacientes, la gran mayoría de ellos o todos se quedan sin tratamiento en la adyuvancia favoreciendo la progresión del tumor, esto nos condujo a diseñar este proyecto de investigación para responder las siguientes preguntas:

¿Cuáles son los resultados del tratamiento en pacientes con melanoma maligno en la unidad de piel del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter en el período 2010-2015?

¿Cuál es el esquema de tratamiento utilizado en pacientes con melanoma maligno en la unidad de piel del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter en el período 2010-2015?

¿Cuál es el tipo de melanoma maligno más frecuente en los pacientes tratados en la Unidad de Piel del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter en el período 2010-2015?

¿Cuál es el sitio primario más frecuente en los pacientes con Melanoma Maligno tratados con interferón en la unidad de piel del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter en el período 2010-2015?

¿Qué estadio clínico es más frecuente en pacientes con melanoma maligno tratados con interferón en la unidad de piel del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter en el período 2010-2015?

¿Cuáles son las características epidemiológicas, de edad, sexo y procedencia de los pacientes con Melanoma Maligno tratados con interferón en la unidad de piel del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter en el período 2010-2015?

### **1.3 OBJETIVOS**

1. Identificar los resultados del tratamiento en pacientes con melanoma maligno en la unidad de piel del Instituto de Oncología "Dr. Heriberto Pieter" en el período 2010-2015
2. Presentar el esquema de tratamiento utilizado en pacientes con melanoma maligno en la unidad de piel del Instituto de Oncología "Dr. Heriberto Pieter" en el período 2010-2015
3. Clasificar los tipos de melanoma maligno presentes en los pacientes tratados en la unidad de piel del Instituto de Oncología "Dr. Heriberto Pieter" en el período 2010-2015
4. Describir el nivel de invasión vertical, utilizando los índices de breslow y Clark en los pacientes tratados en la unidad de piel del Instituto de Oncología "Dr. Heriberto Pieter" en el período 2010-2015
5. Investigar el estado general del paciente según escala de Karnofsky en los pacientes tratados en la unidad de piel del Instituto de Oncología "Dr. Heriberto Pieter" en el período 2010-2015
6. Establecer el nivel de la Deshidrogenasa Láctica (LDH), en los pacientes tratados en la unidad de piel del Instituto de Oncología "Dr. Heriberto Pieter" en el período 2010-2015

7. Describir el sitio primario más frecuente en los pacientes con Melanoma Maligno tratados en la unidad de piel del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter en el período 2010-2015.
8. Establecer la etapa clínica más frecuente en pacientes con melanoma maligno tratados en la unidad de piel del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter en el período 2010-2015

#### **1.4 JUSTIFICACIÓN**

El melanoma cutáneo es uno de los tipos más letales de cáncer de piel, y su incidencia está aumentando en todos los países. Además, es uno de los tumores sólidos más resistentes al tratamiento con quimioterapia, lo cual significa que las perspectivas para los pacientes cuyo cáncer se ha difundido a través del cuerpo, enfermedad metastásica distante, son desalentadores y sólo un 10 por ciento de estos pacientes sobreviven más de cinco años.

Después de la extracción quirúrgica del tumor primario y en ausencia de enfermedad metastásica distante, los pacientes con melanoma presentan pronósticos variables: en realidad, entre un 40 a un 90 por ciento de estos pacientes sobreviven después de cinco años. Por lo tanto, se ha propuesto el tratamiento adyuvante para reducir el riesgo de muerte en los pacientes con melanoma en etapas avanzadas con alto riesgo de progresión de la enfermedad. Eggermont y colab. mostró que el tratamiento con interferón alfa en dosis altas e intermedias era eficaz en la adyuvancia del Melanoma Maligno. Sin embargo, los resultados al tratamiento de la enfermedad metastásica son poco alentadores. (5)

En la unidad de tumores de Piel del Instituto de Oncología "Dr. Heriberto Pieter" fueron tratados pacientes en diferentes etapas de la enfermedad y diferentes esquemas de tratamiento acorde a guías internacionales, los resultados no han sido evaluados. La realización de esta investigación nos permitirá conocer los resultados del tratamiento en pacientes con melanoma maligno y nos permitirá comparar los resultados obtenidos con los publicados en la literatura y establecer nuevas estrategias en su tratamiento.

## CAPITULO 2. MARCO TEÓRICO

En los últimos años ha existido un crecimiento exponencial de los casos de melanoma. Los factores de riesgos para melanoma incluyen: La exposición a la luz ultra violeta es la causa más significativa del desarrollo del melanoma de piel, además las quemaduras solares severas durante la adolescencia y el uso de cámaras bronceadoras han sido relacionadas con un incremento del riesgo de melanoma cutáneo, el color de la piel. Historia familiar, múltiples lunares clínicamente atípicos. Tener historia de melanoma anteriormente, piel clara sin embargo puede aparecer en cualquier grupo étnico.

La sospecha diagnóstica de melanoma maligno es fundamentalmente clínica. Ante una lesión pigmentaria con las características clínicas sospechosas (regla ABCD), es necesario practicar una biopsia o una extirpación de la lesión. El estudio histopatológico permitirá establecer un diagnóstico definitivo. El patólogo no sólo informa del diagnóstico de melanoma, sino que también mide su profundidad (en milímetros). (1)

Es frecuente que algunos lunares de nacimiento se transformen en melanoma con el transcurso de la vida. Esta neoplasia maligna posee dos fases de crecimiento de necesaria distinción: radial y vertical. En la fase de crecimiento radial las células neoplásicas crecen limitadas a la epidermis o a la dermis superficial. Esta es una etapa temprana del desarrollo de la enfermedad, donde el diagnóstico precoz y el tratamiento correcto (cirugía) posibilitan la curación del paciente. (6)

En la fase de crecimiento vertical, en algunos tipos de melanoma luego de un período variable que en general oscila entre uno y dos años, se modifican las características de proliferación de las células en la dermis: aparecen células nuevas (clones diferentes) que se diseminan disponiéndose en nódulos esferoidales que se expanden más rápido que el resto del tumor. La dirección de crecimiento resultante tiende a ser perpendicular a la fase de crecimiento radial; de ahí que reciba su denominación de fase de crecimiento vertical. Esta etapa implica mal pronóstico, dado que la infiltración de las capas inferiores de la piel posibilita la diseminación de las células neoplásicas a través de los vasos linfáticos a los ganglios linfáticos regionales, o a distancia a través de los vasos sanguíneos. (6)



## 2.1 Factores Epidemiológicos y de Riesgo (6)

El melanoma maligno es el quinto cáncer más prevalente en hombres y el sexto más común en mujeres su incidencia ha venido incrementando en las últimas décadas.

Los factores epidemiológicos y de riesgo que se han visto asociadas al melanoma son los siguientes:

1.- Edad: Puede aparecer a cualquier edad. Aunque cada vez se diagnostican en gente más joven, la mayor frecuencia se concentra en la edad media de la vida. El 41 por ciento de los melanomas se diagnostican antes de los 55 años. A partir de los 70 años son más frecuentes los melanomas nodulares y lentiginosos acrales (58%), mientras que, en jóvenes, predominan los de extensión superficial (74%). También parece existir una correlación entre la edad y el grosor: los pacientes ancianos tienen un grosor Breslow mayor que los jóvenes

2.-Sexo: el melanoma es ligeramente más frecuente en las mujeres, donde predomina en extremidades inferiores y zonas de mayor exposición al sol; y en general, tiene mejor pronóstico que en los varones.

3.- Factor racial: Existe una mayor incidencia en personas rubias, pelirrojas y de ojos claros. Los pacientes de raza negra tienen una incidencia 10 veces menor que los de raza blanca, y en estos individuos las localizaciones más frecuentes son las palmas de manos, las plantas de los pies, las mucosas y los ojos, lo que señala la importancia de la pigmentación como protección frente al melanoma.

4.- Presencia de nevus: La existencia de un número elevado de nevus se correlaciona con mayor probabilidad de padecer melanoma, sobre todo si existen nevus atípicos. Los nevus congénitos gigantes también son de mayor riesgo, sobre todo si se localizan en regiones paravertebrales. No obstante, el melanoma se desarrolla de "Novo" en el 75% de los casos y en el 25% se desarrolla sobre un nevus preexistente.

Los siguientes se consideran signos de sospecha en una lesión pigmentada: la asimetría (A); los bordes imprecisos (B); color cambiante (C); diámetro superior a 6 mm (D); elevaciones papulosas en la superficie del nevus (E); antecedentes

familiares (F); grosores diferentes en diferentes zonas del nevus (G); presencia de hemorragia (H). La existencia previa de un melanoma incrementa en 70 veces el riesgo de desarrollar un nuevo melanoma.

Los nevus melanocíticos congénitos o de múltiples nevus adquiridos representan también un factor de riesgo importante de desarrollo de melanoma maligno. Las personas que presentan más de 50 nevus melanocíticos comunes tienen un factor de riesgo 3 veces superior al de la población normal, y las personas que tienen más de 100 nevus tienen 7,6 veces más riesgo de desarrollar un melanoma. Los nevus melanocíticos congénitos gigantes tienen un riesgo de transformación maligna del 6 por ciento al 8 por ciento, y generalmente desarrollan melanoma antes de los 10 años de edad del paciente. Los nevus melanocíticos congénitos pequeños no parecen presentar un riesgo aumentado.

Los nevus melanocíticos atípicos son un marcador de riesgo de desarrollar melanoma. En estos casos, el riesgo de melanoma varía de 2 a 28 veces, dependiendo del número de nevus. Estos individuos deben ser vigilados de forma muy estrecha con dermatoscopia de por vida.

5.- Factores Genéticos: siempre que hay historia familiar de melanoma, existe un riesgo hasta 12 veces superior. En la actualidad se conocen 2 genes de susceptibilidad para el melanoma: el gen CDKN2A (p16), localizado en el cromosoma 9; y el CDK4, localizado en el cromosoma 14. El 20 por ciento de familias con melanoma, presentan mutaciones en CDKN2A. El desarrollo de melanoma familiar asociado a estas mutaciones probablemente representa menos del uno por ciento de los casos de melanoma.

6.- Luz solar y situación demográfica: existe una relación directa entre la exposición solar y la incidencia de melanoma, por lo que es más frecuentes en zonas cercanas al ecuador. Sin embargo, para considerar la relación luz solar-melanoma, es necesario que el paciente haya tenido res o más quemaduras solares, con ampollas, antes de los 20 años. Tampoco existen dudas de que la radiación ultravioleta es un factor de riesgo para los nevus y melanoma. Todas las longitudes de onda tienen peligro, pero especialmente las que están entre 290-320 nm. Las personas que usan bronceado artificial con camas UVA reciben el doble de irradiación que aquellas que se exponen a luz solar en la playa al mediodía y en

verano. También hay mayor prevalencia entre aquellas personas que tienen exposiciones solares intermitentes e intensas.

7.- Inmunodepresión: hay mayor riesgo de tener melanoma en pacientes con leucemias, linfomas, trasplantes de órganos, infección por VIH o cualquier otra situación de inmunosupresión patológica o medicamentosa. Está relacionado con el riesgo de desarrollar melanoma cutáneo. Los bordes irregulares, el contorno y el color caracterizan los lunares displásicos o atípicos, en contraposición los lunares displásicos tienden a aparecer en la segunda década de la vida y continua desarrollándose a lo largo de la adultez estos pueden aparecer esporádicamente o pueden heredarse.

Factor racial: existe una mayor incidencia en personas rubias pelirrojas y de color claro. Los pacientes de raza negra tienen una incidencia 10 veces menor que los de raza blanca y en estos individuos las localizaciones más frecuentes son las palmas de las manos, las plantas de los pies, las mucosas y los ojos lo que señala la importancia de la pigmentación como protección frente a melanoma.

Clasificación clínica del melanoma.

## **2.2 Clasificación Histopatológica (4)**

- Melanoma de extensión superficial: Es el más común, generalmente es plano e irregular en forma y color, con sombras variables de negro y marrón; predomina en personas de raza blanca.
- Melanoma nodular: Habitualmente empieza como un área elevada de color azul-negruzco oscuro o rojo-azulado; algunos no tienen ningún color.
- Melanoma lentigo maligno: Es más frecuente en personas de edad avanzada, común en la piel dañada por el sol, en la cara, el cuello y los brazos. Las áreas de piel anormal generalmente son grandes, planas y de color marrón con zonas de color café.
- Melanoma lentiginoso acral: Es la forma menos frecuente de melanoma. De localización en las palmas de las manos, las plantas de los pies o por debajo de las uñas. Es más usual en las personas de raza negra. Aunque raramente, se ha detectado en la boca, el iris del ojo o la retina, la vagina, el esófago, el ano, las vías urinarias y en el intestino delgado.

### 2.3 Factores Pronósticos (7)

Profundidad de invasión: El espesor de Breslow es la profundidad de la invasión medida desde la capa granular de la dermis a la base de la lesión.

El sistema de estadificación del melanoma actual de América *joint committee on cancer* identifica el estadio del tumor, T1 son <1mm de espesor T2 son de 1 a 2 mm de espesor lesión T3 son de 2 a 4 mm de espesor y lesiones T4 >4mm de espesor.

Clark *et al.* Definieron profundidad basado en la capa de la piel a las que ha invadido el melanoma:

- Los melanomas nivel Clark 1 son los melanomas in situ, limitado a la epidermis o la unión dérmica epidérmica.
- Los melanomas nivel II de Clark invade la dermis superficial.
- Nivel III de Clark llena la dermis papilar.
- Nivel IV de Clark invade la dermis (reticular) de profundidad que tiene riesgo de metastásico significativo.
- Los niveles IV de Clark son pocos comunes y contienen infiltración de la grasa sub cutánea.

### 2.4 Biomarcadores Moleculares en Melanoma. (6)

Desde el punto de vista terapéutico hablar de melanoma es un verdadero reto. Los métodos utilizados para establecer diagnóstico y pronóstico de la enfermedad precoz, se basa en criterios, morfológicos y son muy imprecisos a la hora de evaluar riesgo de la progresión de la enfermedad.

El papel más importante en la patogénesis del melanoma ha sido el descubrimiento de papel clave que juega en la proteína cinasa activada por mitógenos MAPK. La vía MAPK esta activada casi en todos los melanomas lo que facilita su crecimiento y supervivencia, los genes de la familia RAS integrantes de esta, promueven y actúan como mediadores críticos en la traducción de señales.

Las mutaciones BRAF Y NRAS son más frecuentes en melanoma que se desarrollan en piel que se expone al sol, pero sin danos solar crónico. La mutación BRAF parece ser un evento adquirido que ocurre inicialmente en los melanomas invasivos e induce a la mutación clonal y la progresión tumoral, sin

embargo, la mutación BRAF no es un evento decisivo en el desarrollo del cáncer, sino que facilita la transformación maligna mediante la adquisición de estímulos oncogénicos sucesivos, la mutación más frecuente en el BRAF es V600e.

## 2.5 Estadío Clínico (4)

### Definición del TNM

T clasificación	Espesor (mm)	La estratificación adicional
Tis	N/A	N/A
T1	≤ 1.00	R: sin ulceración y mitosis < 1/mm <sup>2</sup> b: con ulceración o mitosis ≥ 1/mm <sup>2</sup>
T2	1.01-2.00	R: sin ulceración b: con ulceración
T3	2.01-4.00	R: sin ulceración b: con ulceración
T4	> 4.00	R: sin ulceración b: con ulceración
N clasificación	Número de nodos metastásicos	Carga metastásica
N0	0	N/A
N1	1	Una: micrometástasis (identificada en la biopsia de ganglio centinela) b: macrometástasis (identificada en el examen clínico)
N2	2-3	Una: micrometástasis (identificada en la biopsia de ganglio centinela) b: macrometástasis (identificada en el examen clínico) c: metástasis en tránsito/satélites sin metástasis ganglionares
N3	+ 4 ganglios metastásicos, o metástasis en tránsito/ satélites con metástasis ganglionares	
M clasificación	Sitio	Nivel LDH en suero
M0	No hay metástasis a distancia	N/A
M1a	Distante piel, subcutánea o metástasis nodal	Normal
M1b	Las metástasis pulmonares	Normal
M1c	Todas las demás metástasis viscerales Cualquier metástasis distante	Normal Aumentado

Fuente: Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol. 2009; 27 (36): 6199-6206

**Tabla 4.**

Estadios clínicos en melanoma maligno cutáneo.

Estadio	"T"	"N"	"M"
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b o T2a	N0	M0
IIA	T2b o T3a	N0	M0
IIB	T3b o T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Cualquier T	N1	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1



## 2.6 Tipos de tratamiento (8) (9)

### **Tratamiento quirúrgico:**

La extirpación del melanoma cuando éste está limitado a la epidermis y no sobrepasa la membrana basal supone una supervivencia del 100 por ciento. Cuando el melanoma rompe la membrana basal e inicia su fase de crecimiento vertical el pronóstico empeora y debe realizarse un tratamiento del tumor primitivo, de la afectación ganglionar y de las metástasis si existen.

El tratamiento quirúrgico inicial consiste en la extirpación amplia hasta la fascia muscular, con un margen de 2-5 mm de piel normal. Tras la biopsia-extirpación inicial, y una vez conocidos los datos básicos como el espesor de Breslow, se ha de proceder a una ampliación de la extirpación de entre 1 y 2 cm de margen. El objetivo de esta ampliación es reducir la posibilidad de recidiva tumoral y de enfermedad residual.

### **Tratamiento adyuvante:**

La justificación del tratamiento adyuvante después de la cirugía, se basa en el mal pronóstico en los pacientes de alto riesgo, con índices de recaídas entre el 50-80 por ciento. Se han utilizado muchos tipos de tratamientos: quimioterapia, inmunoterapia inespecífica (tratamiento con el Bacilo de Calmette-Guerin, levamisol), inmunoterapia activa específica, inmuno-quimioterapia, perfusión quimioterápica aislada en un miembro para melanomas de extremidades y radioterapia. Sin embargo, ninguna de estas modalidades terapéuticas ha mejorado la supervivencia de los pacientes afectos. Los pacientes de alto riesgo (estadios IIB, IIC y III) deben ser valorados para tratamiento adyuvante con altas dosis de interferón  $\alpha$ 2b, por ser el único agente en la actualidad que ha demostrado una mejora en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.

El esquema más utilizado en nuestro medio es el de dosis altas, que consiste en una inducción de Interferón alfa 2b a dosis de 20 millones /m<sup>2</sup> intravenosos durante 5 días a la semana y durante 4 semanas; seguido de un tratamiento de mantenimiento de interferón alfa2b, a dosis de 10 millones/m<sup>2</sup> subcutánea, 3 veces



en semana, durante 48 semanas. Los efectos secundarios de este tratamiento no son desdeñables (solo completan el tratamiento un 60% de los pacientes en las mejores series): astenia, síndrome pseudogripal alteración de las enzimas hepáticas, depresión, mielosupresión, vitiligo, etc. La indicación es recomendada a pacientes con buen estado general y ausencia de comorbilidad significativa.

**La radioterapia** puede contribuir a reducir el número de recaídas locales. Se indica en casos de márgenes afectos, ganglios con invasión extraganglionar, más de 4 ganglios afectos, tamaño del ganglio afecto superior a 3 cm o satelitosis.

**La inmunoterapia** es una modalidad de tratamiento sistémico importante para el melanoma metastásico. Los anticuerpos contra la proteína PD-1 (Nivolumab y Pembrolizumab) han demostrado aumentar supervivencia, tiempo hasta la progresión y tasa de respuestas frente a quimioterapia y frente a Ipilimumab, un anticuerpo anti CTLA-4, y se consideran un tratamiento estándar en primera línea.

El anticuerpo en contra de linfocitos T citotóxico asociado al antígeno 4 (CTLA-4): ipilimumab ha demostrado aumento de supervivencia en segunda línea. La combinación de anti PDL1 más anti CTLA-4 es una alternativa con mayor tasa de respuestas, pero de mayor toxicidad, fundamentalmente gastrointestinal y hepática, que puede considerarse en pacientes jóvenes sin comorbilidades.

### **Tratamiento del melanoma metastásico:**

Dado que el melanoma metastásico es por lo general incurable, la finalidad de los tratamientos es paliativa. En la actualidad, el tratamiento de la enfermedad diseminada tiene que ir precedido por la determinación de la mutación V600E de BRAF en el tejido tumoral, presentado la activación de la mutación, entre 40-60 por ciento de los melanomas cutáneos, ya que es clave para valorar el enfoque terapéutico.

Los pacientes sin mutación de BRAF reciben tratamiento con diferentes anticuerpos monoclonales inmunoterápicos. Los pacientes BRAF mutados también tienen beneficio de la inmunoterapia, y en la actualidad no se conoce la mejor secuencia de tratamiento entre los fármacos dirigidos y la inmunoterapia.

Otros tratamientos como la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía, pueden utilizarse en situaciones seleccionadas. La quimioterapia citotóxica no tiene un

papel establecido en el manejo de pacientes con melanoma avanzado, solo conserva un papel como terapia para los pacientes cuya enfermedad ya no puede ser controlada con inmunoterapia o agentes dirigidos, aun sabiendo que no ha demostrado que aumente la supervivencia global, tanto los regímenes de combinación como la monoterapia, y solo se han asociado con respuestas objetivas en una minoría de pacientes; por lo que se puede dejar como una opción de tratamiento de los largos supervivientes, con buena situación basal.

Los enfoques que han demostrado proporcionar un beneficio clínicamente importante para los pacientes con melanoma diseminado en pacientes seleccionados apropiadamente incluyen inmunoterapia, inmunoterapia con inhibidores de punto de control dirigidos a CTLA-4 o la proteína de muerte celular programada 1 (PD1) y la terapia dirigida a la vía de MAP quinasa con inhibidores BRAF y MEK en pacientes cuyos tumores contienen una mutación V600 en el gen BRAF.

Establecer el diagnóstico de melanoma resulta una de las mayores responsabilidades en la práctica clínica. Su detección la realiza por lo común el médico de la familia, aunque el dermatólogo, el oncólogo o el cirujano llevan en sus hombros la mayor carga ante un nuevo caso. Por su parte, el diagnóstico del melanoma avanzado es relativamente fácil, pero los resultados del tratamiento son desalentadores; sin embargo, el reconocimiento temprano del tumor ha mejorado de forma importante los porcentajes actuales de supervivencia a 5 y 10 años.

## **2.7 Contextualización**

### **Reseña Histórica Instituto de Oncología “Dr. Heriberto Pieter” (10)**

El Instituto de Oncología “Dr. Heriberto Pieter” fue fundado en el año 1943 con el nombre de Instituto del Cáncer, un año después de la fundación de la Liga Dominicana Contra el Cáncer, Inc. Para ese entonces era un hospital pequeño de 18 camas y estaba ubicado en la calle Sánchez No. 46. El Instituto del Cáncer requería de una mayor infraestructura física para poder atender la demanda de pacientes, motivo por el cual el gobierno de turno donó un terreno en las inmediaciones de la Zona Universitaria y en el año 1949 se inició la construcción del

nuevo hospital "Milagro de la Caridad", a cargo del Ing. José Ramón López Penha y a una donación que realizó el Dr. Heriberto Pieter Bennet, destacado médico de descendencia francesa.

El Dr. Pieter fue un gran humanista y filántropo, pionero de la oncología dominicana, cuya vocación por la medicina lo hizo iniciar sus estudios de medicina como estudiante libre en el Hospital San Antonio. Se desempeñó como docente en la Facultad de Medicina de la Universidad de Santo Domingo. Su primer nombramiento se lo otorgó el General Horacio Vásquez su labor filantrópica y grandes conocimientos médicos quedaron inmortalizados con su gran obra, el Instituto de Oncología que hoy lleva su nombre por iniciativa de los miembros de la Liga Dominicana Contra el Cáncer, Inc., que decidió honrar su memoria luego que falleciera de cáncer de pulmón el 19 de mayo de 1972.

### **Misión**

Prevenir, diagnosticar, tratar y formar profesionales en el área; mejorando la calidad de vida de la gente.

### **Visión**

Ser la institución líder en la lucha contra el cáncer.

### **Aspectos Sociales**

El instituto de Oncología "Dr. Heriberto Pieter es un centro hospitalario perteneciente a la Liga Dominicana Contra el Cáncer Inc. de tercer nivel, dispone de una amplia e integrada cartera de servicios para satisfacer la demanda del paciente oncológico, su ámbito abarca todo el territorio nacional, la población que accede al centro se caracteriza principalmente por ser una población de clase baja, media baja y en menor proporción clase media, asegurada bajo el plan básico y familiar, otras veces sin ningún seguro de salud.

### **Marco espacial.**

Esta investigación fue realizada en el Hospital Oncológico Dr. Heriberto Pieter. El mismo se encuentra ubicado en la calle Bernardo Correa y Cidrón # 1, Zona Universitaria, Santo Domingo, Distrito Nacional. delimitado al norte av. Paulo III, al este con la Av. Santo Tomas de Aquino, al sur con la Av. Dr. Bernardo Correa y Cidrón, y al oeste con la calle Cristóbal de Llerenas.

## Capítulo 3: Marco Metodológico

### **3.1 Tipo de estudio**

Se trata de un estudio de investigación, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, basado en la revisión del expediente clínico, como unidad de observación y análisis, de los pacientes con diagnóstico de Melanoma Maligno que recibieron tratamiento en la Unidad de piel del el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter en el período 2010-2015, que nos permitirá presentar y analizar los resultados obtenido en su manejo.

### **3.2 Área de estudio**

El estudio se realizó en la Unidad de Piel del Instituto de Oncología "Dr. Heriberto Pieter" ubicado en la avenida Dr. Bernardo Correa y Cidrón # 1, Zona Universitaria Santo Domingo, Distrito Nacional.

### **3.3 Método y Técnica**

El método de investigación utilizado fue el lógico deductivo y analítico. La técnica de investigación fue la revisión de la historia y evolución contenidas en el expediente clínico de los pacientes con diagnóstico de Melanoma Maligno que fueron tratados en la Unidad de piel del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter en el período 2010-2015

### **3.4 Universo y muestra**

El universo estuvo constituido por 50 expedientes clínicos de pacientes con melanoma maligno tratados en la Unidad de piel del el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter en el período 2010-2015

### **3.5 Criterios de inclusión y exclusión**

#### **• Criterios de inclusión**

- 1- Paciente mayor de 18 años de edad.
- 2- Pacientes con diagnóstico de melanoma maligno tratados
- 3- Fecha diagnosticada 2010- 2015.
- 4- Pacientes tratados en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter.

#### **• Criterios de exclusión**

- 1- Edad menor a 18 años.
- 2- No aparición de los expedientes.
- 3- Diagnóstico fuera del tiempo del periodo de estudio del 2010-2015.
- 4- Pacientes sin diagnóstico de Melanoma Maligno

## 5- Pacientes con Melanoma Maligno sin tratamiento

### 3.6. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

<b>Variables</b>	<b>Concepto</b>	<b>Indicador</b>	<b>Escala</b>
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de inicio del tratamiento	Años cumplidos	Ordinal
Sexo	Características biológicas que lo identifican	Masculino Femenino	nominal
Procedencia	Lugar de residencia	Provincias de RD	nominal
Karnofsky	Escala de medición del estado general	60% 70% 80% 90% 100%	Ordinal
LDH	Biomarcador de mal pronóstico	Elevado Normal	Nominal
Tipos de melanoma	Diferentes presentaciones del melanoma	Superficial Nodular Lentigo Maligno Acral Lentiginoso	Nominal
Índice de Clark	Medición del nivel de invasión vertical del tumor por capas de la piel	I II III IV	Nominal
Índice de Breslow	Medición del nivel de invasión vertical del tumor en milímetros	Números naturales	Ordinal



Estadio clínico	Explica la extensión de la enfermedad	EC-I EC-II EC-III EC-IV	Nominal
Sitio Primario	Lugar del cuerpo donde se inició el crecimiento tumoral	Cabeza Tórax Brazos Piernas Planta de pies vísceras	Nominal
Sitio de Metástasis	Lugares donde migra el tumor	Cabeza Cerebro Ganglios Linfáticos Hígado Hueso Pulmón	Nominal
Tratamiento de melanoma maligno	Aplicación de procedimientos, medicamentos o sustancias para lograr curación o paliación	Quirúrgico Quimioterapia Antiangiogénicos Bifosfonatos Radioterapia	Nominal

### 3.7 Instrumentación

Para los fines de la presente investigación se elaboró un primer instrumento de recolección de datos (form. AGDO-1) que constará:

- Datos generales y epidemiológicos de los pacientes.
- Datos del diagnóstico y evolución de la enfermedad.
- Datos del tratamiento recibido.

### **3.8 Procedimiento**

Se solicitó permiso y aprobación en la escuela Nacional de Oncología del Instituto "Dr. Heriberto Pieter" para la realización de esta investigación.

- El registro de tumores autorizó el acceso a los expedientes clínicos
- Se entregó al servicio de Archivo el listado de los números de expedientes clínicos a consultar
- Se revisó el expediente clínico, obteniendo datos de la historia clínica, evolución, reportes de laboratorio e imágenes.
- Se aplicó el instrumento de recolección de datos (form. AGDO- 1), a los datos extraídos de la revisión del expediente clínico.
- Se hizo revisión bibliográfica sobre el tratamiento del Melanoma Maligno
- Se realizó la tabulación y el análisis de los datos obtenidos y se presentan los resultados finales en comparación con literatura publicada sobre el tema

### **3.9 Plan de Tabulación y Análisis**

Los datos serán procesados y tabulados utilizando la hoja de cálculo de Microsoft Excel 2010 y Epi Info 7.2. Se aplicó estadística descriptiva con medidas de tendencia central, presentando los datos agrupados como frecuencia simple, porcentuales o acumulada. Los resultados son presentados en tablas y gráficos que faciliten la comprensión de los mismos.

### **3.10 Aspectos Éticos**

El presente estudio fue realizado bajo las normativas éticas institucionales incluyendo los aspectos relevantes de la declaración de Helsinki. Dicho protocolo fue sometido a la revisión a través de la escuela de medicina así, como de la Escuela Nacional de Oncología de La Liga Dominicana Contra el Cáncer, cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de la recolección de datos. Los mismos datos están creados, protegidos y manejados por el investigador, todos los datos son confidenciales.

## **CAPITULO 4: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS Y ANÁLISIS DE DATOS**

Tabla No. 1

Edad	Frecuencia	Porcentaje
30-39 años	2	4.00%
40-49 años	7	14.00%
50-59 años	11	22.00%
60-69 años	13	26.00%
70-79 años	13	26.00%
80-89 años	4	8.00%
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100.00%</b>

Gráfica No. 1

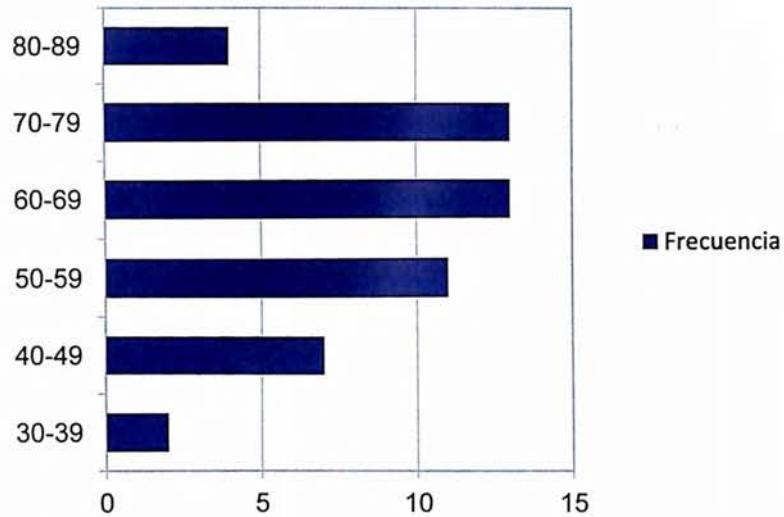
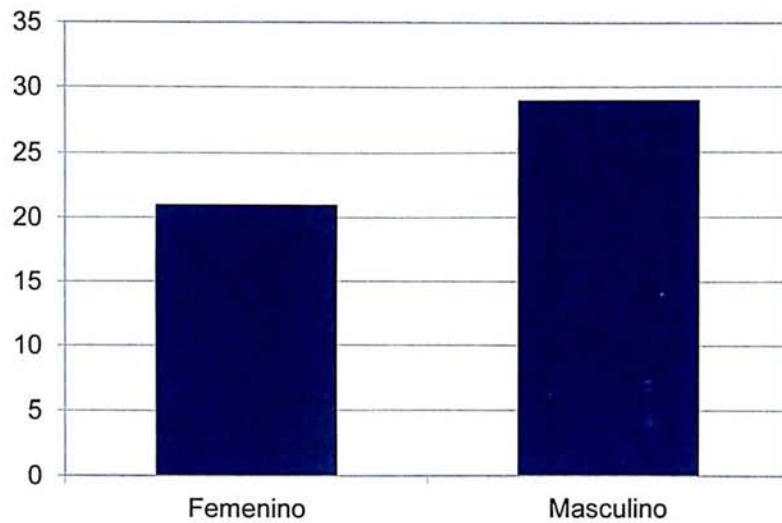


Tabla y gráfica No. 1 Distribución por edad y grupos etarios de 10 años en pacientes con diagnóstico de Melanoma Maligno que recibieron tratamiento en el periodo 2010-2015 en la Unidad de piel del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter.

**Tabla No. 2**

<b>Género</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Femenino</b>	21	42.00%
<b>Masculino</b>	29	58.00%
<b>Total</b>	50	100.00%

**Gráfico No. 2**



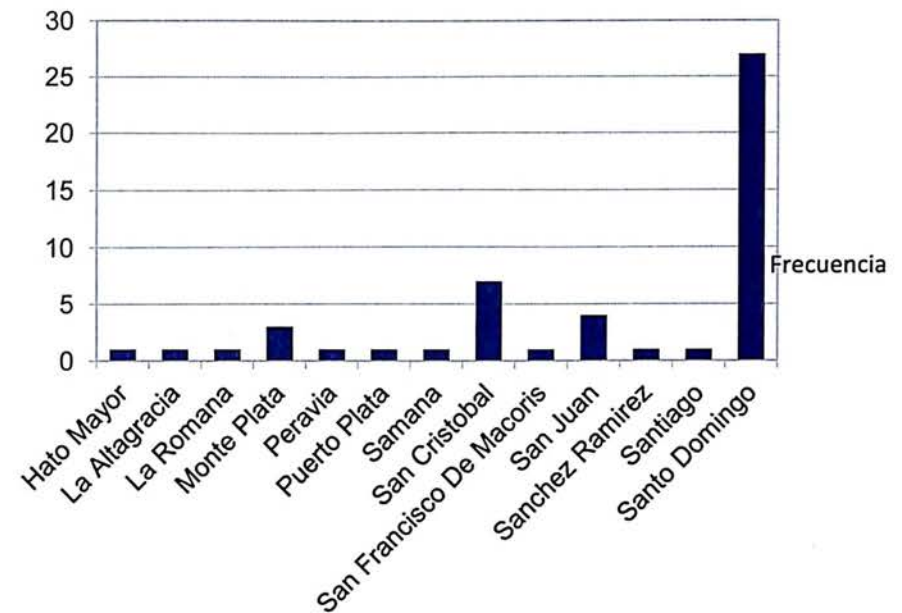
**Tabla y gráfico No.2**

**Distribución por género de pacientes con diagnóstico de Melanoma Maligno tratados en el periodo 2010-2015 en la Unidad de piel del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter**

PROCEDENCIA	Frecuencia	Porcentaje
Hato Mayor	1	2.00%
La Altagracia	1	2.00%
La Romana	1	2.00%
Monte Plata	3	6.00%
Peravia	1	2.00%
Puerto Plata	1	2.00%
Samana	1	2.00%
San Cristobal	7	14.00%
San Francisco De Macoris	1	2.00%
San Juan	4	8.00%
Sanchez Ramirez	1	2.00%
Santiago	1	2.00%
Santo Domingo	27	54.00%
Total	50	100.00%

**Tabla y gráfico No.3**

**Distribución por procedencia de pacientes con diagnóstico de Melanoma Maligno tratados en el periodo 2010-2015 en la Unidad de piel del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter**

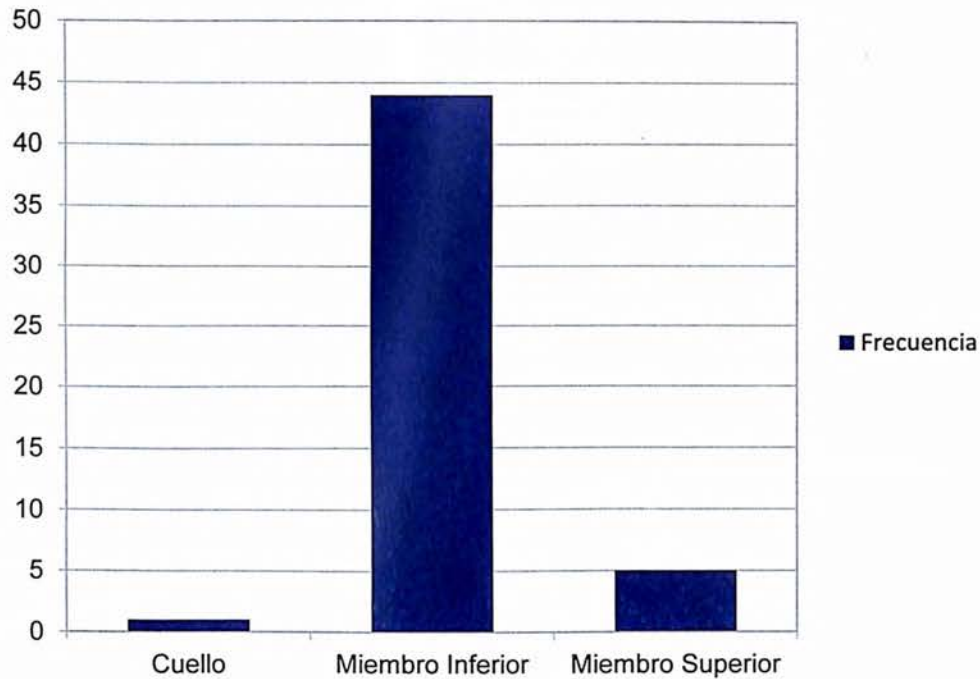




**Tabla No. 4**

<b>Sitio de Primario</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Cuello</b>	1
<b>Miembro Inferior</b>	44
<b>Miembro Superior</b>	5

**Gráfico No. 4**

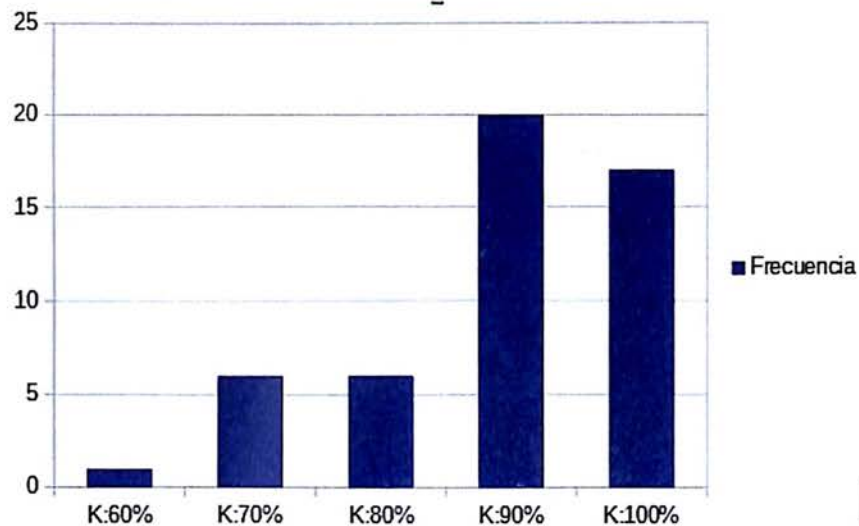


**Tabla y gráfico No. 4**  
**Localización Anatómica de pacientes con diagnóstico de Melanoma Maligno tratados en el periodo 2010-2015 en la Unidad de piel del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter**

**Tabla No. 5**

<b>Karnofsky</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>60%</b>	1	2.00%
<b>70%</b>	6	12.00%
<b>80%</b>	6	12.00%
<b>90%</b>	20	40.00%
<b>100%</b>	17	34.00%
<b>Total</b>	50	100.00%

**Gráfico No. 5**

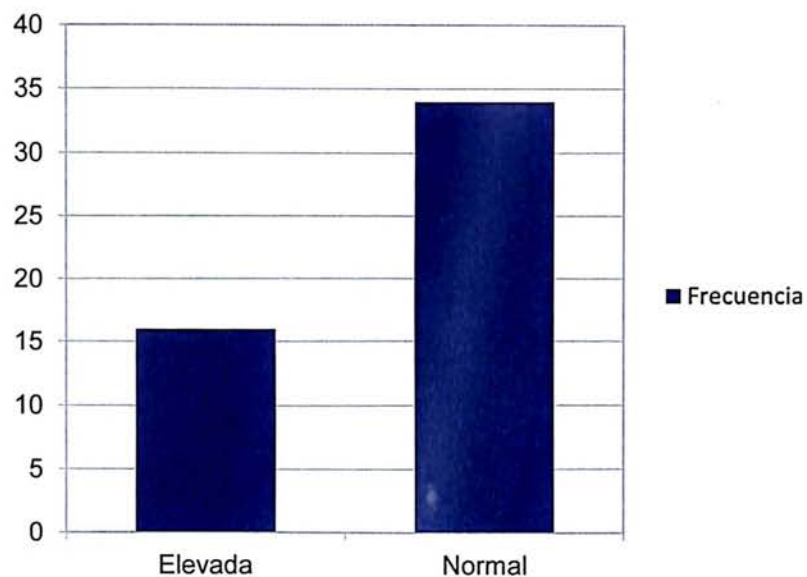


**Tabla y gráfico No. 5 Escala de Karnofsky para evaluación del estado general de pacientes con diagnóstico de Melanoma Maligno tratados en el periodo 2010-2015 en la Unidad de piel del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter**

**Tabla No. 6**

<b>LDH</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Elevada</b>	16	32.00%
<b>Normal</b>	34	68.00%
<b>Total</b>	50	100.00%

**Gráfico No. 6**

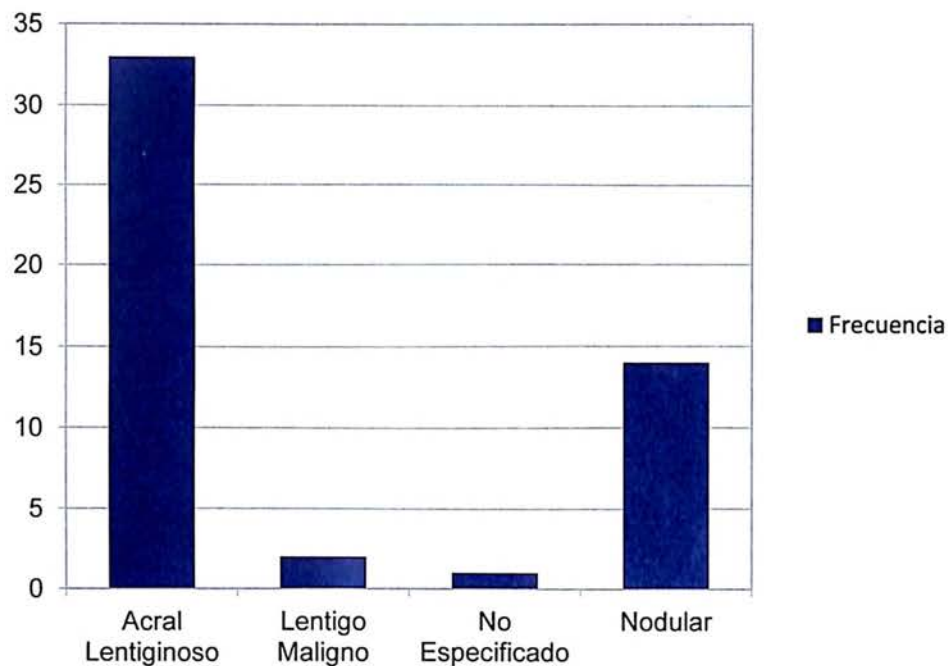


**Tabla y gráfico No. 6 Niveles de Deshidrogenasa Láctica (LDH) de pacientes con diagnóstico de Melanoma Maligno tratados en el periodo 2010-2015 en la Unidad de piel del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter**

**Tabla No. 7**

<b>Tipo Histológico</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Acral Lentiginoso</b>	33	66.00%
<b>Lentigo Maligno</b>	2	4.00%
<b>No Especificado</b>	1	2.00%
<b>Nodular</b>	14	28.00%
<b>Total</b>	50	100.00%

**Gráfico No. 7**



**Tabla y gráfico No. 7 Tipos Histológicos de Melanoma Maligno de pacientes tratados en el periodo 2010-2015 en la Unidad de piel del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter**

índice de Breslow y Clark de pacientes con diagnóstico de Melanoma Maligno tratados en el periodo 2010-2015 en la Unidad de piel del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter

Tabla No. 8

Breslow	Frecuencia	Porcentaje
2-4mm	24	48.00%
Mayor de 4mm	21	42.00%
Menor de 2mm	4	8.00%
No Reportado	1	2.00%
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100.00%</b>

Gráfico No. 8

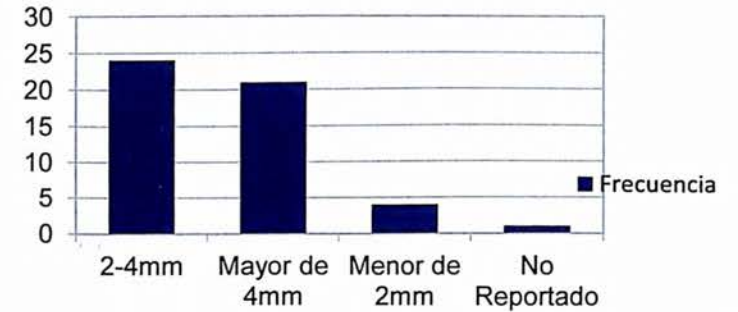


Tabla No.9

Clark	Frecuencia	Porcentaje
II	6	12.00%
III	7	14.00%
IV	20	40.00%
V	11	22.00%
No Reportado	6	12.00%
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100.00%</b>

Gráfico No.9

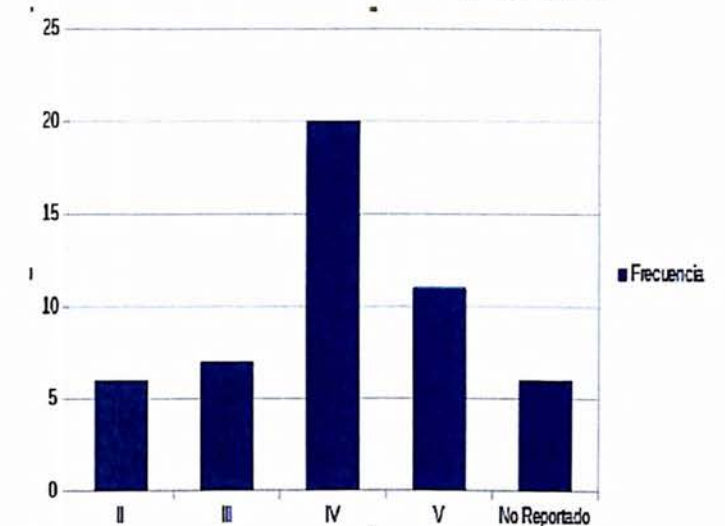


Tabla no. 10

Etapa Clínica	Frecuencia	Porcentaje
IA	3	6.00%
IB	2	4.00%
IIA	15	30.00%
IIB	10	20.00%
IIC	4	8.00%
IIIA	8	16.00%
IIIC	5	10.00%
IV	3	6.00%
Total	50	100.00%

Gráfico No. 10

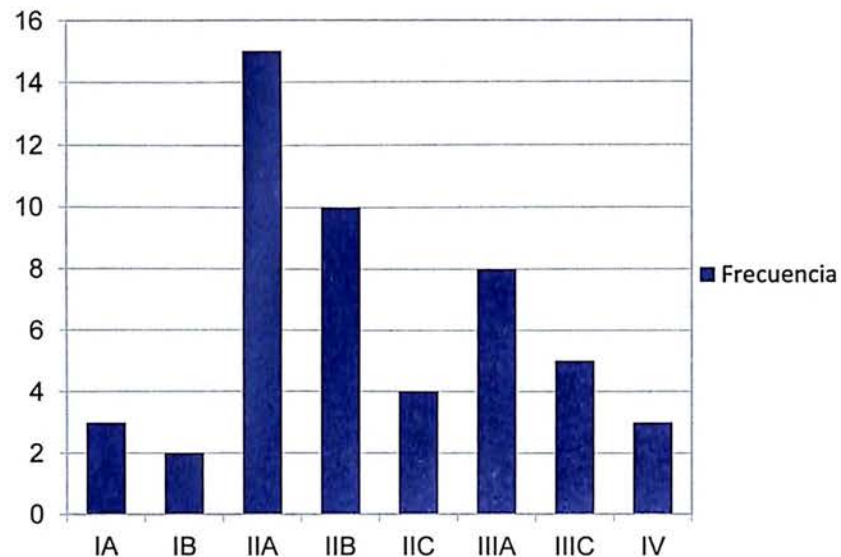
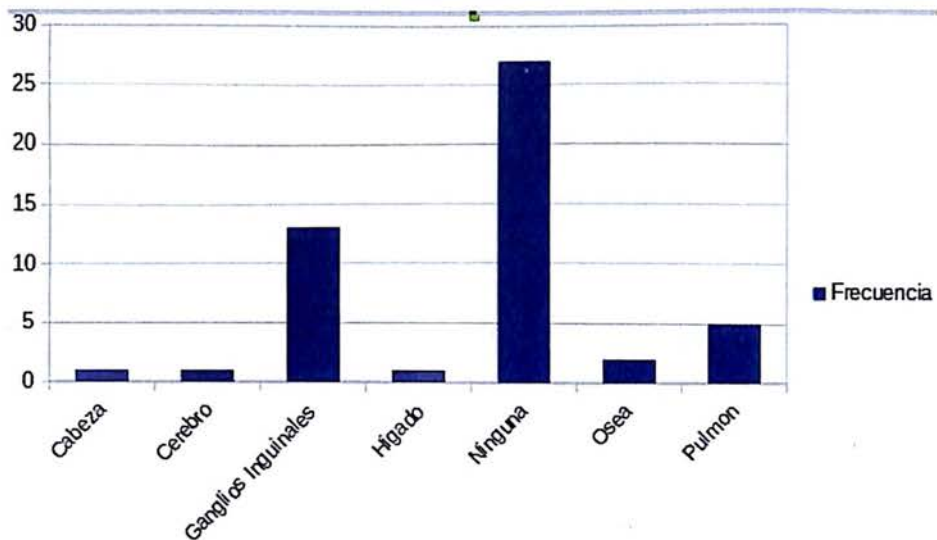


Tabla y gráfico No. 10  
Distribución por etapa clínica  
de pacientes con diagnóstico de  
Melanoma Maligno tratados en el  
periodo 2010-2015 en la Unidad  
de piel del Instituto de Oncología  
Dr. Heriberto Pieter



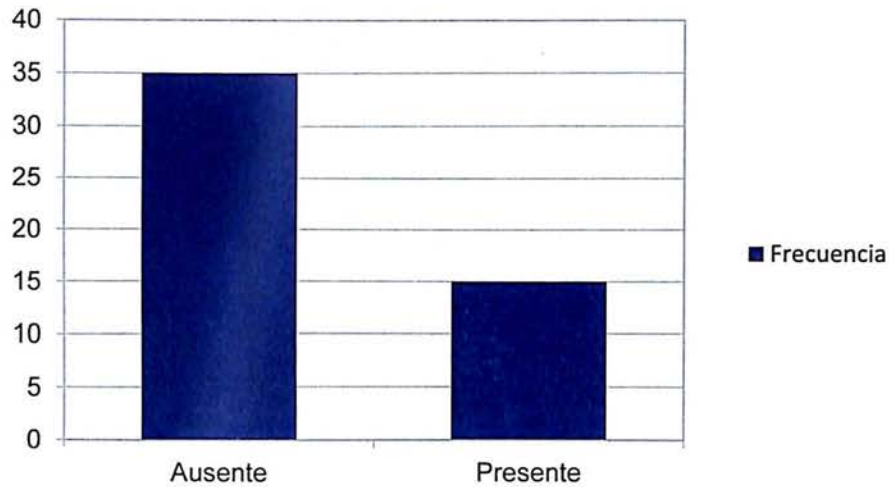


**Tabla y gráfico No. 11**  
**Distribución por sitios de Metástasis de**  
**pacientes con diagnóstico de Melanoma**  
**Maligno tratados en el periodo 2010-2015**  
**en la Unidad de piel del Instituto de**  
**Oncología Dr. Heriberto Pieter**

Sitio de Metástasis	Frecuencia	Porcentaje
<b>Cabeza</b>	1	2.00%
<b>Cerebro</b>	1	2.00%
<b>Ganglios Inguinales</b>	13	26.00%
<b>Hgado</b>	1	2.00%
<b>Ninguna</b>	27	54.00%
<b>Osea</b>	2	4.00%
<b>Pulmon</b>	5	10.00%
<b>Total</b>	50	100.00%

## Enfermedad Recurrente

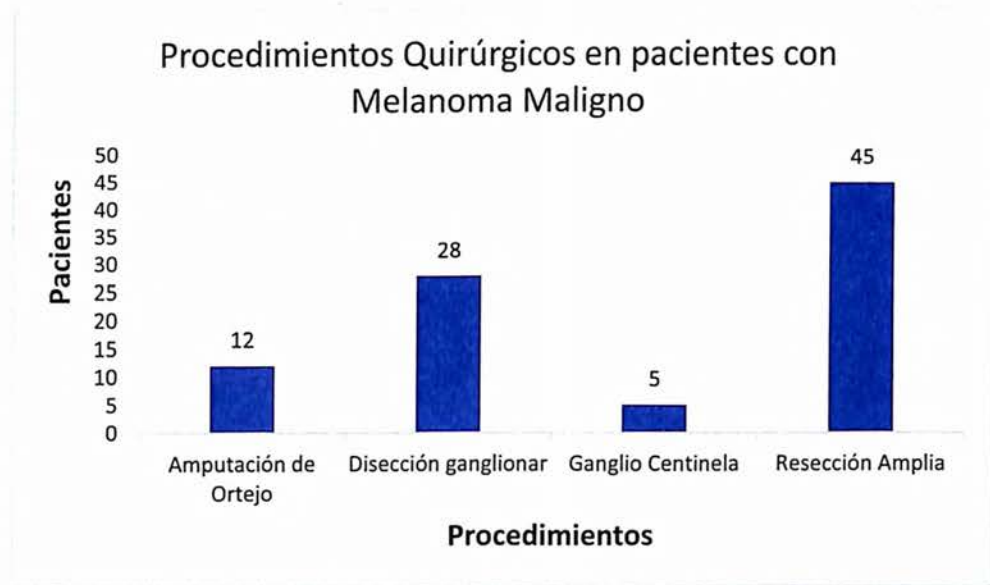
Enfermedad Recurrente	Frecuencia	Porcentaje
Ausente	35	70.00%
Presente	15	30.00%
Total	50	100.00%



**Tabla y gráfico No. 12**  
**Enfermedad Recurrente de pacientes**  
**con diagnóstico de Melanoma**  
**Maligno tratados en el periodo 2010-**  
**2015 en la Unidad de piel del Instituto**  
**de Oncología Dr. Heriberto Pieter**

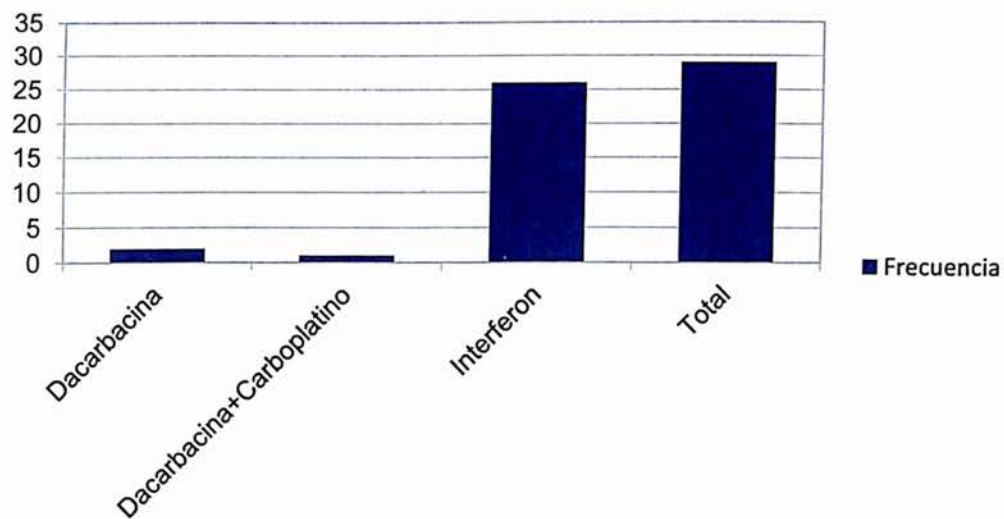
**Tabla y gráfico No. 13 Procedimientos Quirúrgicos realizado en pacientes con diagnóstico de Melanoma Maligno tratados en el periodo 2010-2015 en la Unidad de Piel del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter**

Procedimiento Quirúrgico	No. de pacientes	Porcentaje
Amputación de Ortejo	12	34
Disección ganglionar	28	56
Ganglio Centinela	5	10
Resección Amplia	45	90
No realizado	5	10



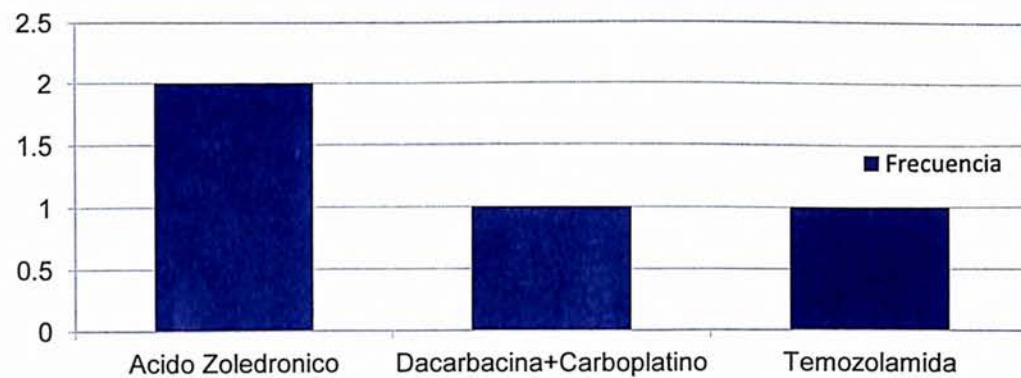
**Tabla y gráfico No. 14 Tratamiento clínico en 1era línea de pacientes con diagnóstico de Melanoma Maligno tratados en el periodo 2010-2015 en la Unidad de piel del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter**

Tratamiento Clínico 1era Línea	Frecuencia	Porcentaje
Dacarbacina	2	6.90%
Dacarbacina+Carboplatino	1	3.45%
Interferon	26	89.66%
Total	29	100.00%



**Tabla y gráfico No. 15 Tratamiento clínico en 2da línea de pacientes con diagnóstico de Melanoma Maligno tratados en el periodo 2010-2015 en la Unidad de piel del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter**

Tratamiento Clínico 2da Línea	Frecuencia	Porcentaje
Acido Zoledronico	2	50.00%
Dacarbacina+Carboplatino	1	25.00%
Temozolamida	1	25.00%
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>100.00%</b>



**Tabla No. 16 Tratamiento clínico 3era línea de pacientes con diagnóstico de Melanoma Maligno tratados en el periodo 2010-2015 en la Unidad de piel del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter**

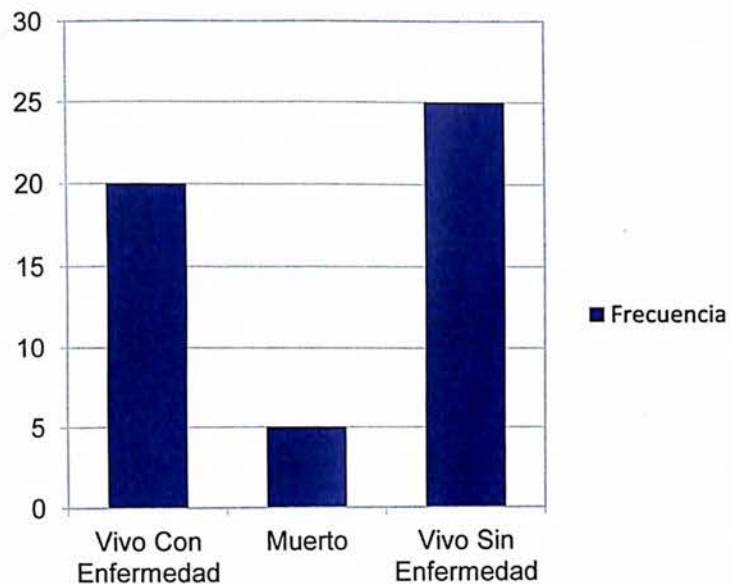
Tratamiento Clínico 3era Línea	Frecuencia	Porcentaje
Talidomida	1	100.00%
Total	1	100.00%

**Tabla No. 17 Tratamiento con Radioterapia de pacientes con diagnóstico de Melanoma Maligno tratados en el periodo 2010-2015 en la Unidad de piel del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter**

Radioterapia	Frecuencia	Porcentaje
Adyuvante	10	100.00%
Total	10	100.00%



**Tablas No. 18 y 19 y Gráfico No. 15 Representación gráfica de la supervivencia de pacientes con diagnóstico de Melanoma Maligno tratados en el periodo 2010-2015 en la Unidad de piel del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter**



Estado Actual	No. Pacientes	%
Vivo con enfermedad	20	40
Vivo sin enfermedad	25	50
Fallecidos	5	10
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

Estatus	Promedio	Máximo	Mínimo
Vivo con Enfermedad	31.4 meses	120 meses	3 meses
Muerto	24 meses	53 meses	5 meses
Vivo sin Enfermedad	51.12 meses	174 meses	19 meses

**Tabla No. 20 Resumen con las Características Generales de la Cohorte**

Características	N=50 (%)		
<b>Género</b>	Femenino	21	42
	Masculino	29	58
<b>Edad (años)</b>	Media	59	
	Rango (min-máx.)	30-89	
<b>Localización</b>	Miembro Inferior	44	88
	Miembro Superior	5	10
	Cuello	1	2
<b>LDH</b>	Elevada	16	32
	normal	34	68
<b>Tipo Histológico</b>	Extensión superficial	0	0
	Lentigo Maligno	2	4
	Nodular	14	28
	Acral Lentiginoso	33	66
<b>Breslow</b>	< 2 mm	4	8
	2-4 mm	24	48
	> 4 mm	21	42
<b>Etapas Clínicas (TNM)</b>	IA	3	6
	IB	2	4
	IIA	15	30
	IIB	10	20
	IIC	4	8
	IIIA	8	16
	IIIC	5	10
	IV	3	6
<b>Tipo de tratamiento</b>	Cirugía	45	90
	Quimioterapia	3	6
	Interferón	26	52
<b>Estado al final del estudio</b>	vivo sin enfermedad	25	50
	vivo con enfermedad	20	40
	fallecido	5	10

## 4.2 ANÁLISIS DE DATOS

El tratamiento del melanoma maligno localmente avanzado y metastásico es un reto para el médico oncólogo por su pronóstico adverso. Aproximadamente el 20% de los pacientes morirán debido a metástasis distantes y la supervivencia disminuye de 30-55% si están afectados los ganglios locorregionales. Diferente a lo expresado por Hauschild y colab. (11) en el presente estudio el 95% de los casos está vivo a 5 años, con enfermedad un 25%, sin enfermedad 20% y el restante 5% falleció. Esta diferencia puede ser debido a una mayor cantidad de pacientes con enfermedad localizada, ya que el 68% de los pacientes de la población del estudio fueron estadio clínico I II, resultados acorde con lo reportado por Ribas A. y colab. en que la supervivencia en todos los estadios fue de 92%, en enfermedad localizada de 99%, en enfermedad locorregional de 65% y en enfermedad metastásica 25%. (12).

Aunque la ulceración se considera un factor pronóstico adverso, su respuesta favorable al tratamiento con interferón, según los resultados de Eggermont y colab. (5,13,13) quienes reportan una mediana de 2.7 v 1.7 años y un HR de 0.72 en la supervivencia libre de enfermedad, lo constituyen como subgrupo donde el interferón juega un papel importante en el tratamiento del melanoma maligno localmente avanzado. algunos de nuestros casos, presentaron ulceración del primario y podrían haber favorecido estos resultados, ya que 89.66% de los pacientes fueron tratados con interferón de modo adyuvante. Además al 90% de los pacientes se le realizó un procedimiento quirúrgico, escisión amplia, disección ganglionar y/o amputación; de tal modo que por ser un estudio retrospectivo presenta una serie de variables que no nos permiten establecer con relativa claridad si específicamente el tratamiento clínico fue el responsable de estos resultados favorables en el manejo del melanoma maligno, se necesitan otros estudios con una mayor población, mejor caracterizados y prospectivos para poder tener conclusiones válidas.

El tratamiento de enfermedad metastásica se realiza con fines paliativos con quimioterapia en monodroga como Dacarbazina, temozolamida, cisplatino y su análogo, el carboplatino, taxanos, alcaloides de la Vinca y nitrosureas, pero la

respuesta a tratamiento lograda es de 15 a 20% y de corta duración; se consiguen mejores respuestas de un 30-50% con poliquimioterapia, una de las más conocida es el esquema de Darmouth que combina DTIC, cisplatino, carmustine y tamoxifeno, pero la toxicidad es muy alta y no justifica el beneficio obtenido, la respuesta completa rara vez se obtiene con la combinación y no produce ningún beneficio en la supervivencia. (13) (14) (15) (16) (17) sólo 3 pacientes fueron registradas con enfermedad metastásica y recibieron tratamiento con quimioterapia monodroga o combinada con muy pobre respuesta.

Otros factores pronósticos como la invasión vertical, LDH y sitio primario también fueron investigados. Los índices de Breslow y Clark se utilizaron para medir el nivel de invasión vertical, el primero es uno de los parámetros considerados para la definición del TNM (18) (19), con esta técnica se identificaron 90% de los pacientes con invasión de más de 2mm, siendo 48% de 2-4mm y 42% más de 4mm. Hasta el momento el índice de Breslow se considera el mayor predictor de metástasis ganglionares. El índice de Clark en este trabajo identificó el 62% de los pacientes en el nivel IV y V, correspondiendo 40% al nivel IV y 22% al nivel V. Al comparar ambos resultados, la técnica de Breslow permitió la detección de invasión en más pacientes, y mayor profundidad; es conocido que el nivel de Clark describe la invasión tumoral en las diferentes capas de la piel es menos reproducible, más operador dependiente y de menor valor predictivo. (20)

El melanoma Acral Lentiginoso es más frecuente en raza negra en un 29-72%, en raza blanca es de 1%, siendo el de extensión superficial el más frecuente en este tipo de población (21); de modo interesante en esta cohorte no hubo ningún caso de extensión superficial y más de la mitad fueron acral lentiginoso (68%), pudiendo relacionarse con las características multirraciales de la población dominicana quienes en su mayoría poseen piel pigmentada en diferentes tonalidades. El sitio anatómico más afectado fue el miembro inferior acorde a lo reportado en el modo de presentación del acral lentiginoso y en raza negra. En blancos el sitio afectado predominantemente es el tronco y la espalda. (22) (23)

En relación a la Deshidrogenasa Láctica (LDH), es un biomarcador sérico con baja especificidad y sensibilidad, sin embargo, ha sido reportada en numerosos estudios como un factor predictivo independiente de mal pronóstico y ha sido

integrada al sistema de estadificación TNM en el seguimiento y diagnóstico del estadio metastásico. (24) En este estudio la LDH estuvo elevada en el 32% de los casos, no siendo posible establecer la relación con el estadio clínico.

La evaluación de las características epidemiológicas de esta cohorte estuvo caracterizada predominantemente por afectar a pacientes en la sexta, séptima y octava década de la vida, por encima de los 50 años hasta los 79 años en un 74%, con una media de 59 años y rangos que van desde 30 a 89 años; a nivel mundial el pico de edad se observa en la séptima y octava década de la vida, principalmente en melanoma de alto riesgo y en poblaciones con una alta incidencia como Australia y Nueva Zelandia, sin embargo en poblaciones norteamericanas la edad de presentación más frecuente es en la sexta década de la vida. (25) (26) (27) (28)

El 58% de los casos fueron hombres y la mitad (54%) procedían de Santo Domingo, seguido de San Cristóbal, ambas localizaciones cercanas geográficamente al centro de salud. La edad y el sexo son factores predictivos clínicos del melanoma maligno, la edad avanzada se ha relacionado con una disminución de la supervivencia, quizás producto de una menor exploración de cambios cutáneos y la inmunosupresión propia de la edad avanzada. (29) (30) En nuestra serie los hombres son los más afectados al igual a lo descrito en poblaciones con alta prevalencia de melanoma como Australia y Nueva Zelandia, sin embargo en Dinamarca y otras localidades a nivel mundial es más frecuente en mujeres, (26) con un mejor pronóstico. Esta diferencia entre pronóstico y género ha sido documentada pero no muy establecida su génesis, inicialmente se postuló que podía existir una relación con los niveles de estrógeno, pero no se pudo demostrar la presencia de receptores de estrógeno o la respuesta favorable al uso de antiestrogenos (31) (27) (32) se han mencionado diferentes causas como responsable de este mejor pronóstico como son el grosor más fino de la tumoración y la localización, asociado en cara y tronco en hombres y en las extremidades en las mujeres (33) (34), sin embargo todavía las causas biológicas no han sido descartadas, en la cohorte del estudio fue más frecuente en hombres como mencionábamos y en extremidades, quizás producto del pequeño tamaño de la población nuestros resultados necesitan otros estudios prospectivos y con una población más grande para poder hacer inferencias generalizadas.

## **CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES y RECOMEDACIONES**



## **5.1 CONCLUSIONES**

1. El tratamiento primario de esta cohorte de pacientes fue quirúrgico con resección amplia de la lesión, disección ganglionar y/o amputación de orjejo.
2. La mitad de ellos recibieron tratamiento adyuvante con interferón
3. El 90 % está vivo.
4. Predominaron las etapas clínicas con enfermedad local temprana.
5. Tres cuartas partes de los pacientes estaban asintomáticos al diagnóstico
6. La mitad de los pacientes no presentaron metástasis
7. El tipo histológico más frecuente fue el acral lentiginoso, afectando principalmente miembros inferiores de hombres, en sexta y séptima década de la vida.
8. El índice de Breslow fue mas preciso que el índice de Clark en medir la invasión vertical del tumor
9. La LDH se elevó en un tercio de los pacientes pero no se pudo establecer su relación con otros factores pronósticos

## **5.2 RECOMENDACIONES**

- Realizar estudios prospectivos con un enfoque más analítico
- Estudiar poblaciones mas grandes que permitan hacer inferencias más generalizadas
- Caracterizar los grupos que para establecer relaciones entre variables y obtener resultados confiables
- Implementar protocolos de manejo de melanoma maligno

## **CAPÍTULO 6: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## REFERENCIAS

1. Casciato D TMea. manual de oncología. 7th ed.; 2013.
2. National cancer institute. Surveillance epidemiology and End Results. ; 2008.
3. Jermal A SMPPea. Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rate in the united states 1992-2006. J AM Acad Dermatoln. 2011; 65: 17-25.
4. Kantarjian H. WR/KC. Manual de oncología médica. 3rd ed. Andersen M, editor. USA: McGraw-Hill Education; 2016.
5. Eggermont Aea. EORTC melanoma group.adyuvant therapy with interferon alfa 2b versus observacion alone in resected starge III. Melanoma final results of EORTC 18991, a randomized phase III trial. Lancet. 2008;(372): 748-759.
6. De Vita V LTRS,DVh&RCpypdodeT2p12KHA(. Cáncer: principios y práctica de oncología décima edición. Wolters Kluwer Health Adis (ESP). 10th ed.: Wolters Kluwer Health Adis (ESP); 2015.
7. Peak SC. Griffith KA JTea. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph Node positivity in melanoma.. Cancer. 2007; 109: 100-108.
8. NCCN. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE IN MELANOMA. guideline. USA;; 2014. Report No.: 4.2014.
9. Dummer R. Hauschild A JL. Esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up Esmo guidelines working group. (2015). Ginevra :, Esmo guidelines working group. ; 2015.
10. Liga Dominicana Contra El Cancer Inc. Resena Histórica del Instituto de Oncología "Dr. Heriberto Pieter". Dominican Republic: Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter; 2019.
11. A. H. Adjuvant interferon alfa for melanoma: new evidence-based treatment recommendations?. Current Oncology. 2009; 16(3).
12. Ribas A RPSC. Cutaneous Melanoma. In DeVita HaR, editor. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 11th edition. Philadelphia,,: Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
13. Finn et al. Therapy for metastatic melanoma: the past,present and future. BMC Med. 2012; 10(23).
14. Serrone L ZMSFCF. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview.. J Exp Clin Cancer Res. 2000; 19: 21-34.
15. Atallah E FL. Treatment of metastatic malignant melanoma.. Curr Treat Options Oncol. 2005; 6: 185-193.
16. Kaufmann R et al. temozolamida in combination with interferon alfa versus temozolamida alone in patient with advanced metastatic melanoma: a randomized, phase III, multicenter study from the dermatology cooperative oncology group. j. clin. oncol. 2005; 23: 9001-9007.
17. Diana Otero Norza SMMDOR. Talidomida: resurgimiento de un fármaco controversial.. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. 2007; LXIV(580): 149-154.

18. Bartlett EK KG. Current staging and prognostic factors in melanoma.. Surg Oncol Clin N Am.. 2015; 24(2): 215-227.
19. Balch CM GJSSTJAMBDea. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol. 2009; 27(36): 6199-6206.
20. Göppner D LM. Prognostic parameters for the primary care of melanoma patients: what is really risky in melanoma? Skin Cancer. 2011; 3: 1155-1168.
21. Norval M WC. The Epidemiology of Cutaneous Melanoma in the White and Black African Population Groups in South Africa. JM F, editor. Brisbane: Codon Publications; 2017.
22. Wong JH WLCLGTMD. The importance of anatomic site in prognosis in patients with cutaneous melanomas.. Arch Surg.. 1991; 126: 486-489.
23. BELLOLIO J ENRIQUE SMLAQSLOCJTEORLPea. Evaluación de factores histológicos pronósticos de sobrevida en melanoma maligno cutáneo, seguimiento de 13 años.. Rev Chil Cir. 2010 Ago; 62(4): 331-338.
24. Agarwala SS KUGEEa. LDH correlation with survival in advanced melanoma from two large, randomised trials (Oblimersen GM301 and EORTC 18951).. Eur J Cancer.. 2009; 45: 1807-1814.
25. Coory M BPAJSMMGRI. Trends for in situ and invasive melanoma in Queensland, Australia, 1982–2002. Cancer Causes Control. 2006;17(1):21–7.. Cancer Causes Control. 2006; 17(1): 21-7.
26. Bray F FJSISRTLJA. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin, in press.. CA Cancer J Clin. 2018.
27. Li WQ QAMJGAGESMea. Personal history of prostate cancer and increased risk of incident melanoma in the United States. J Clin Oncol. 2013;31(35):4394–9.. J Clin Oncol. 2013; 31(35): 4394-9.
28. Sneyd MJ CB. A comparison of trends in melanoma mortality in New Zealand and Australia: The two countries with the highest melanoma incidence and mortality in the world. BMC Cancer. 2013;13:372.. BMC Cancer. 2013; 13: 372.
29. Oliveria SA CPHAFJeá. Evaluation of factors associated with skin self-examination. 1999;8:971-978.. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1999; 8: 971-978.
30. Christos PJ OSBMGD4eá. Signs and symptoms of melanoma in older populations. J Clin Epidemiol 2000;53:1044-1053. J Clin Epidemiol. 2000; 53: 1044-1053.
31. Joosse A CSSSSea. Superior outcome of women with stage I/II cutaneous melanoma: pooled analysis of four European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trials. J Clin Oncol 2012;30:2240–7. J Clin Oncol. 2012; 30: 2240-7.
32. A. M. Lachiewicz MBCLWaNET. "Epidemiologic support for melanoma heterogeneity using the surveillance, epidemiology, and end results program," Journal of Investigative Dermatology". Journal of Investigative Dermatology. 2008; 128(5): 1340-1342.

33. Tejera-Vaquerizo A SGERMJMRD. Factores pronósticos en el melanoma cutáneo primario no incluidos en la clasificación del American Joint Committee on Cancer. *Actas Dermosifilogr* 2011;102:255-263. *Actas Dermosifilogr*. 2011; 102: 255-263.
34. S. N. Markovic LAERDRea. "Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2007; 82(3): 364-380.
35. María Laura Marchese MSyRV. Factores Pronóstico en Melanoma. *Dermatología Argentina*. 2017 Marzo; 23(1): 03-12.

## CAPITULO 7: ANEXOS



## 7.1 CRONOGRAMA

Variables	Tiempo: 2019	
Selección del tema	2019	Agosto
Búsqueda de referencias		Agosto-diciembre
Elaboración del anteproyecto		Octubre
Sometimiento y aprobación	2020	Enero
Ejecución de las encuestas		
Tabulación y análisis de la información		Mayo
Redacción del informe		junio
Revisión del informe		Julio
Encuadernación		Julio
Presentación		Julio

## 7.2 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE Y APELLIDOS -----  
Teléfono-----  
No. Expediente-----  
Procedencia-----  
Genero-----  
Edad-----  
Ocupación-----  
Color de la piel-----  
Diagnostico HE-----IHQ----- fecha-----  
Breslow ----- Clark-----  
Estudios de Extensión:  
TAC tórax----, abdomen y pelvis, -----otras-----  
Analíticas.  
LDH-----  
Fecha de los primeros síntomas-----  
Disnea----- edema-----alteración de la conciencia-----pérdida de peso-----

ANTECEDENTES FAMILIARES DE CANCER----- MADRE ---- PADRE-----  
ABUELOS.  
FACTORES DE RIESGOS  
ALCOHOL ----- OCUPACION ----- LUNARES-----  
TIPO DE PIEL

Sitio del primario-----diseminación linfática: ingle-----axila-----Cuello-----  
Metástasis----- Hígado-----Pulmón-----Oseas-----SNC-----  
Extensiones locales: lesión en tránsito-----melanides-----  
Clasificación clínica del MM  
Nodular-----lentigo maligno-----acral lentiginoso-----superficial  
FECHA DE DIAGNOSTICO -----  
SINTOMAS AL DIAGNOSTICO -----

ETAPA CLINICA -----  
TIPO DE TRATAMIENTO  
CIRUGIA----- fecha y tipo de cirugía-----  
QUIMIOTERAPIA ----- fecha de inicio ----- recaída-----  
RADIOTERAPIA-----

INMUNOTERAPIA. -----  
Tratamiento adyuvante -----  
Tiempo de uso en meses -----  
Fecha de recaída-----

ESTADO ACTUAL DEL PACIENTE VIVO CON ENFERMEDAD-----  
VIVO SIN ENFERMEDAD-----  
FALLECIDO -----  
DESCONOCIDO-----

ESTADO ACTUAL DEL PACIENTE VIVO CON ENFERMEDAD-----  
VIVO SIN ENFERMEDAD-----  
FALLECIDO -----  
DESCONOCIDO.

### 7.3 COSTOS Y RECURSOS

IX.3.1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 sustentante</li> <li>• 1 asesor (metodológico y clínico)</li> <li>• Personal médico calificado en número de cuatro</li> <li>• Personas que participaron en el estudio</li> </ul>			
IX.3.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas		240.00
Papel Mistique	1 resmas	80.00	540.00
Lápices	2 unidades	180.00	36.00
Borras	2 unidades	3.00	24.00
Bolígrafos	2 unidades	4.00	36.00
Sacapuntas	2 unidades	3.00	18.00
Computador Hardware:			
Pentium III 700 Mhz; 128 MB		3.00	
RAM;			
20 GB H.D.;CD-ROM 52x			
Impresora HP 932c			
Scanner: Microteck 3700			
Software:			
Microsoft Windows XP			
Microsoft Office XP			
MSN internet service			
Omnipage Pro 10			
Dragon Naturally Speaking			
Easy CD Creator 2.0			
Presentación:			
Sony SVGA VPL-SC2 Digital			
data	2 unidades		1,200.00
projector	2 unidades		150.00
Cartuchos HP 45 A y 78 D		600.00	
Calculadoras		75.00	
IX3.3. Información			
Adquisición de libros			
Revistas			
Otros documentos			
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
IX.3.4. Económicos*			

Papelería (copias)	1200 copias	00.35	420.00
Encuadernación	12 informes	80.00	960.00
Alimentación			1,200.00
Transporte			5,000.00
Inscripción al curso			2,000.00
Inscripción del anteproyecto			
Inscripción de la tesis			
Imprevistos 10%			
			Total
			\$11,824.00