



REIAL ACADÈMIA DE DOCTORS

*Certeses i incerteses en el diagnòstic del
càncer cutani: de la biologia molecular al
diagnòstic no invasiu*

•

Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari

Excm. Sr. Josep Malvehy Guilera

Doctor en Medicina i Cirurgia

A l'acte de la seva recepció 20 de desembre de 2011,

i

discurs de contestació de l'acadèmic de número

Excm. Sr. Josep Llort i Brull

Doctor en Ciències Econòmiques i Dret

Barcelona

2011

Excm. Sr. Dr. D. Josep Malvehy Guilera

*Certes i incertes en el diagnòstic
del càncer cutani: de la biologia molecular
al diagnòstic no invasiu*

REAL ACADEMIA DE DOCTORS
-Publicaciones-



Excel·lentíssim Senyor Degà-President
Excel·lentíssims Senyors Acadèmics
Excel·lentíssimes i Il·lustríssimes Autoritats,
Senyores i Senyors.

Desitjo agrair a la Reial Acadèmia de Doctors per haver-me concedit el privilegi d'haver estat acceptat com a acadèmic numerari electe. El meu agraïment en primer lloc a l'Excm. Dr. Josep Casajuana, Degà-President d'aquesta Institució per la seva gentilesa en la gestió de la meva candidatura. Agraïment molt especial a l'Excm.Dr. Josep Llorc per la seva amistat i suport en aquest procés i també als acadèmics que m'han presentat, i a tots els que representen a aquesta docta i prestigiosa corporació.

Vull expressar el meu agraïment als meus pares aquí presents. Ells han estat amb el seu exemple, amor i ensenyaments la meva primera acadèmia. Amb ells he viscut a casa des de la primera infantesa la medicina, a través del meu pare com a pediatre i la meva mare al seu costat en la consulta. Ells varen impregnar-me per l'amor per la ciència amarat en la persona del meu avi, el Professor Lluís Guilerà, catedràtic de patologia i un dels pioners en medicina del càncer aquí a Catalunya, fundador del pavelló del càncer de l'hospital de St. Pau, del qui he après dels documents que va escriure i dels records vius que ens va deixar.

A la meva tia Elvira Guilera, també el meu agraïment, per compartir moments bons i també difícils, sempre ens va saber animar.

Agraïment sincer també als Professors que m'han inspirat i m'han ensenyat molt més que medicina, especialment el Professor Josep Maria Mascaró i a la Professora Maria Teresa Estrach, Catedràtica de Dermatologia i Directora del Servei que m'acull. Agraïment també a tots els companys del Servei de Dermatologia de l'Hospital Clínic i de la Unitat de Melanoma. Ells fan del dia a dia una sorpresa i són l'antídot de la desesperança. Agraïment als residents i a tants becaris que he tingut el plaer de compartir coneixents i també moltes preguntes desafiants del que no sabem encara. També faci agraïment als meus pacients que m'han ensenyat més que els llibres pel que fa a la vida i la mort.

Agraïment a la meva estimada esposa, la Dra. Susana Puig amb qui comparteixo mil projectes de vida i professionals i la passió per la medicina i la recerca científica, ella és la meva inspiració cada dia, i als meus fills Laura i Ferran que estimo molt i són motiu d'orgull i aire fresc cada dia del món nou que arriba.

Vull agrair als meus amics, alguns presents aquí avui i a tots els companys que he trobat en el camí fins aquí.

El discurs de recepció tracta d'una malaltia que afecta de forma notable a la nostra població, i que ha estat el motiu de la meva principal dedicació com a metge i com a home de ciència fins avui, i molt segurament per la resta de la meva vida. Es un tema que revela les limitacions i avenços, que la medicina ha fet en els darrers trenta anys en el càncer i concretament pel que fa al diagnòstic del càncer de pell.

Procedeixo tot seguit a la lectura del meu discurs que espero sigui del seu interès i digne d'aquesta docta audiència i que es titula:

"Certeses i incerteses en el diagnòstic del càncer cutani: de la biologia molecular al diagnòstic no invasiu"

Introducció

El càncer cutani afecta a l'òrgan més extens de l'anatomia i és el més freqüents de tots els tumors que afecten a l'ésser humà. La seva prevalença és superior a tots els altres càncers junts i la seva incidència és en creixement constant. Això explica l'esforç científic tan rellevant dedicat a comprendre aspectes de l'etiopatogènia, diagnòstic i tractament d'aquesta malaltia.

D'entre tots els tumors de la pell, el més sever és el melanoma maligne, nom incorrecte però encara vigent, que hauríem d'evitar donat que no existeixen melanomes benignes. Aquesta és una neoplàsia, originada en els melanòcits, cèl·lules dendrítiques d'origen neuroectodèrmic que es troben ubicades a nivell cutani entre els queratinòcits basals epidèrmics i el fol·licle pilós. També es troben melanòcits en d'altres localitzacions com a la coroides, nervis perifèrics, cadena simpàtica, oïda interna o les leptomeninges.

El melanoma és especialment rellevant si tenim en compte que és la neoplàsia cutània que causa més mortalitat, que la seva incidència continua en augment (1 de cada 50 persones desenvoluparan un melanoma en la seva vida als EUA en aquest moment i 1 de cada 60-70 al nostre país) i que la taxa de mortalitat segueix també en augment malgrat tots els esforços dedicats a la recerca, diagnòstic precoç i noves terapèutiques (1).

L'increment en la mortalitat es relaciona amb l'augment persistent en la incidència de la malaltia i a la inexistència d'un tractament eficaç, excepte l'exèresi quirúrgica precoç del tumor en etapes inicials. El dramàtic impacte social de la malaltia es revela quan observem l'edat jove en la que el tumor afecta a la nostra població. És

un dels tumors amb més cost en anys de vida productiva perduda (2), concepte de l'economia al meu entendre fred, però que fa palès que afecta a pacients joves, en els que la societat ha invertit els esforços de la formació, que han de retornar amb la família i la seva professió a tota la comunitat.

L'origen del melanoma maligne és a una de les cèl·lules més resistents de la pell a l'apoptosi, mort cel·lular programada. Són precisament aquelles cèl·lules melanocitàries dedicades a protegir a la resta dels teixits epidèrmic de les mutacions induïdes per la radiació ultraviolada del sol, les que en adquirir un fenotip maligne, per la mateixa raó, són les més resistent a tots els tractaments coneguts.

Un melanoma de pocs mil·límetres de diàmetre i dècimes de mil·límetres de gruix, és una neoplàsia capaç, com gairebé cap altre tumor conegut, de provocar una invasió a distància de la pell d'òrgans vitals. Per aquest motiu és especialment cert aquí, l'axioma que diu que el millor tractament és el diagnòstic, un diagnòstic precoç que assegura sempre la seva curació. En una de les seves conferències publicada en una notable editorial al Journal of The American Academy of Dermatology al 1985, el Dr Bernard Ackerman, el dermatopatòleg més rellevant de les darreres dècades, afirmava "No one should die of malignant melanoma" (Ningú no hauria de morir del melanoma) (3). Aquest desig hauria de ser possible en la majoria de pacients donat que la pell és l'òrgan més visible per ser extern.

Malauradament però, per motius que mencionaré el diagnòstic precoç no es produeix en la majoria de casos. Les raons per aquest retard en el tractament dels tumors es resumeixen en tres realitats: el desconeixement del pacient

que no consulta a temps, la limitada capacitat de diagnòstic del professional incapaç de detectar-lo en etapes precoces, i finalment en un nombre reduït de casos, pel creixement molt ràpid dels tumors més agressius. Tinc el convenciment que els tres nuclis principals del problema estan relacionats entre sí de forma íntima.

Aquest discurs tracta principalment de la segona de les circumstàncies, es a dir del diagnòstic de la malaltia, problema al que he dedicat més atenció en la meua vida científica i com a metge de pacients. Voldria centrar el discurs en definir primer el repte difícil que afrontem per anar exposant les solucions que la medicina ha anat donant i que són el resultat de la feina de molts investigadors.

El problema: les nostres limitacions en el Diagnòstic del Diagnòstic del càncer cutani

El diagnòstic del melanoma s'ha fonamentat durant més de 20 anys , des de la dècada dels anys 80 del segle XX en un algoritme recollit en la regla coneguda com de l'ABCDE (4). Aquest mètode va ser introduït pels doctors Darrell S.Rigel, Robert J. Friedman, i Alfred W.Kopf, del famós grup de dermatòlegs de l'escola de Nova York dels anys 70 del segle XX, en un acrònim de l'anglès recullen les següents característiques que ens han de fer sospitar en un melanoma maligne: A ("Asymmetry") asimetria en color o forma de la lesió; B ("Border"), irregularitat en les vores i silueta de la lesió; C ("color"), múltiples colors; D ("Diameter"), diàmetre superior a 6 mil·límetres; E ("Evolution"), creixement o canvis en la morfologia de la lesió.

Convenim amb algun dels tres investigadors, en converses informals en els passadissos dels congressos

científics, que és on sovint es troba allò que no s'escriu als articles científics ni als llibres de consulta, que la regla de l'ABCDE va suposar una inflexió en el diagnòstic del melanoma.

Abans de la descripció del mètode de l'ABCDE quan l'alumne, àvid d'aprendre preguntava al mestre, com era un melanoma, se li responia amb "un melanoma és un melanoma, habitualment negre però de vegades no tant, habitualment gran però de vegades no tant, normalment elevat però en ocasions no ho és, que pot causar prujja i sagnar però no sempre". Podran comprendre l'expressió perplexa que hauria de tenir la cara del pobre alumne, que no havia vist mai aquella malaltia misteriosa de la pell.

Per tant la regla de l'ABCDE va ser una revolució indiscutible. Però com sol succeir en el saber humà, que és sempre imperfecte, malauradament aquest mètode no permet la detecció precoç del tumor inicial amb eficàcia, que és quan s'ha de diagnosticar. Això es va entendre quan es demostrà que en estadis inicials el melanoma sol ser de petit diàmetre i no compleix la regla de l'ABCDE (5-6).

De fet a l'any 1990 la doctora Caron Grin amb el Professor Alfred W.Kopf, ambdós investigadors de la School of Medicine de Nova York, amb els que he tingut el plaer de compartir projectes científics i de docència, demostraven, amb un gran impacte en la comunitat científica, que la precisió diagnòstica clínica sense instrumental del melanoma és del 65% en el cas d'especialistes en aquesta neoplàsia, i al voltant del 50% en el cas de metges no dermatòlegs (7). Perquè vostès m'entenguin un 50% de precisió diagnòstica equival al mètode de diagnòstic anomenat vulgarment "llençar una moneda a l'aire".

Solucions al problema del diagnòstic del melanoma: de l'etapa del metge infal·lible a l'ús d'instrumentals

El dermatòleg era potser el metge més vanitos de tots. Però això no era per que sí. Ell com ningú és sovint capaç de diagnosticar les malalties de la pell amb una mirada i algunes preguntes al malalt en l'anamnesi. Els metges en altres especialitats l'envejaven i el veien quasi bé com un bruixot. Els dermatòleg tenia el seu òrgan problema a l'abast, el més accessible de tots els de l'anatomia. Per tant només necessitava una llum a l'habitació i de vegades una lent d'augment. En ocasions li calia fer una biòpsia per confirmar el seu diagnòstic. Mentre el temps passava els altres especialistes havien d'enginyar instrumentals i proves per arribar a l'interior dels seus òrgans amagats com l'ull, l'orella o el pulmó.

Aquella etapa de la dermatologia feliç però, era irreal en múltiples processos i també en el cas del càncer cutani.

Afortunadament , en resposta a les limitacions evidents del diagnòstic visual del càncer cutani, uns joves dermatòlegs van anar contracorrent i va ser capaços de canviar l'estat de la qüestió amb la introducció d'instruments de diagnòstic, no sense sortir-ne malparats en ocasions.

En el món de les invencions i la innovació, la història és plena d'exemples on el coneixement es perd i segles més tard es retroba sovint amb una altra interpretació. El que sembla nou i modern de vegades ja s'havia inventat molt abans. De fet, la primera referència coneguda d'un instrument per visualitzar amb detall les lesions de la pell, va ser un descobriment fortuït a la Biblioteca de Florència per part d'un filòleg buscant altres coneixements. Aquell home de lletres va recollir aquesta troballa, que hauria

passat desapercebuda per un altre, si no fos pels coneixement indirecte de la matèria a través de converses informals amb l'investigador i amic seu, el Professor Giovanni Pellacani de la Universitat de Mòdena. El descobriment accidental va ser una ressenya de l'obra de l'any 1686 "Acta Eruditorum i Principibus juventutis" de D.N.Friderico Augusto, que exposa il·lustracions de metges i alumnes explorant la pell d'un infeliç pacient amb un microscopia de mà. Aquells homes que no coneixien evidentment el concepte de cèl·lules ni microbis, pensaven que la malaltia a la pell era causada per animals petits que havien de descobrir amb l'ús de petits microscopis.

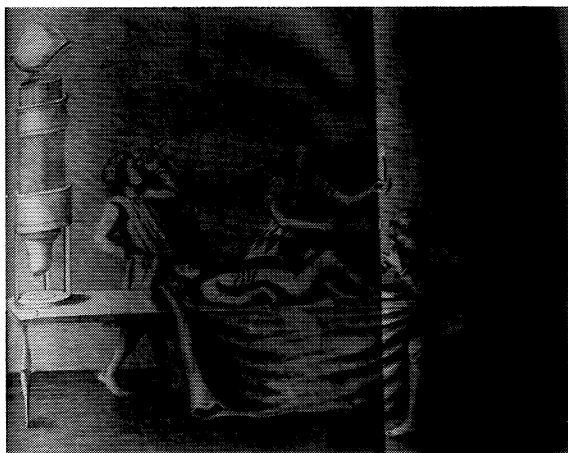


Figura 1. Il·lustració del tractat "Acta Eruditorum i Principibus juventutis" de D.N. Friderico Augusto

Tres segles més tard un jove doctorant de la Universitat de Viena, el Doctor Hubert Pehamberger de la Universitat de Viena, va presentar el seu treball més valuós, la tesi que publica a l'Archives of Dermatology del 1987 titulada: "In vivo epiluminescence microscopy of

pigmented skin lesions.: Pattern analysis of pigmented skin lesions"(8). En conversa personal amb ell ara fa uns anys, em confessà que després de la defensa de la seva tesi, l'acollida del tribunal va ser extremadament freda i escèptica, al límit de la reprovació. Ell és ara el Professor Pehamberger, Director del Departament de Dermatologia de la gran Universitat de Viena. Aquella tesi demostrava que amb un mètode d'observació directe amb instrumental de microscopia d'epilumiscència, es a dir a través de les capes més superficials de l'epidermis, es poden observar estructures diagnòstiques i millorar el reconeixement del melanoma. Des d'aquells treball revolucionari la tècnica s'ha refinat, l'instrumental ha millorat i ara és una eina diagnòstica indispensable dels tumors cutanis per part del dermatòleg. Curiosament avui retornem al concepte que mostrava la il·lustració de l'Acta Eruditorum, amb un microscopi de mà per examinar la pell i milers d'especialistes a tot el món el fan servir.

La següent revolució en el camp del diagnòstic no invasiu ha esdevingut la invenció de la microscopia de reflectància confocal, tècnica que permet observar directament la pell a nivell cel·lular "in vivo" en temps real i sense cap molèstia pel pacient. Aquesta tecnologia permet l'estudi dels teixits, amb unes grans avantatges pel diagnòstic dels tumors i la monitorització dels resultats dels tractaments.

Finalment la biologia molecular també ha revolucionat el coneixement del càncer en general i en concret del melanoma. Aquest revolució anuncia grans descobriments en els mecanismes genètics del propi tumor i la seva resposta per part de l'organisme. També el diagnòstic molecular és una gran promesa que s'ha fet realitat en alguns casos. En aquest sentit l'anàlisi genètica de les cèl·lules del teixit "in vivo" és possible en el tumor cutani

amb la tecnologia dels microarrays entre d'altres. Jo em referiré més tard al diagnòstic molecular de susceptibilitat del melanoma maligne.

Concepte i fonaments tècnics de la dermatoscopia

Com he mencionat abans, el diagnòstic clínic sense instrumentació de melanoma i altres tumors cutanis pot resultar extremadament difícil, especialment en les fases més inicials de la malaltia. Per tal de millorar-lo, s'han desenvolupat tècniques no invasives de microscopia, que incrementen la sensibilitat i especificitat en el diagnòstic preoperatori dels tumors cutanis. La més important d'aquestes tècniques és la microscopia d'epiluminiscència o dermatoscòpia.

En aquesta tècnica s'utilitza com a instrumental bàsic, un microscopi amb una font d'il·luminació adaptada a l'exploració cutània que permet visualitzar estructures de pigment invisibles a l'exploració directe (9).

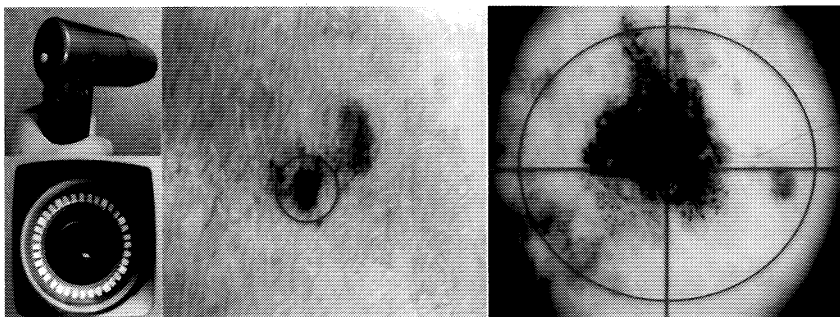


Figura 2. Imatge clínica i de dermatoscòpia d'un melanoma maligne en etapes inicials d'evolució.

La dermatoscòpia permet per tant una avaluació preoperatòria submacroscòpica dels tumors cutanis i obtenir una millora significativa en la precisió diagnòstica (10-11).

L'aparell utilitzat habitualment és un microscopi de superfície que disposa d'una lent de 6 a 40 augments. Utilitzant oli d'immersió i/o llum polaritzada aquesta tècnica permet la valoració de diversos paràmetres que resulten invisibles a l'exploració directa convencional sense instrumental. D'altra banda l'aplicació de tècniques de digitalització d'imatge dermatoscòpica, permet enregistrar les dades procedents d'aquesta exploració, i facilita en gran mesura la detecció precoç del melanoma.

Impacte de la dermatoscòpia en el diagnòstic dels tumors cutanis

Avui la dermatoscòpia és una tècnica fonamental en el diagnòstic de les lesions cutànies tumorals. Incrementa la sensibilitat en el diagnòstic del melanoma fins a més del 90% en front del 65% sense instrumental. En dos metanàlisis publicats per la doctora ML. Bafounta i col·laboradors de l'Hopital Ambroise Paré de Paris al 2001 i al 2008 pel grup del Dr.Scott Menzies del Sydney Cancer Centre, Royal Prince Alfred Hospital, la precisió diagnòstica del melanoma amb aquesta tècnica s'incrementa fins a un 25% (10-11) i el que és més important, aquesta millora resulta més marcada en el cas de lesions tumorals incipients de petit diàmetre que resulten més difícils de diagnosticar i que són les que més ens interessien.

En els darrers anys la dermatoscòpia es consolida com a exploració complementaria fonamental en dermatologia

per tres esdeveniments: 1. La celebració del primer Congrés mundial de Dermatoscòpia a Roma al febrer del 2002; 2. La publicació al març del 2003 del "Treball de la Reunió de Consens Via Internet" per la validació de criteris, definicions i mètodes de diagnosi, en la que varem participar amb 40 investigadors de tots els continents (12); 3. La creació de la "International Dermoscopy Society" a Graz (Àustria) al Novembre del 2004 amb la finalitat de consolidar un fòrum de treball d'experts en dermatoscòpia i la promoció d'estudis multicèntrics".

Finalment, un treball de consens de dos anys de durada de la IDS coordinat pel nostre equip de recerca va culminar amb la publicació a l'any 2007 dels criteris per l'estandardització de l'informe mèdic de dermatoscopia per tot el món (13).

En les darreres dues dècades també s'ha experimentat un gran avenç en la tecnologia dels primers instruments òptics emprats en dermatoscòpia als anys 80, incorporant llum polaritzada i s'han desenvolupat sistemes de microscopia digital, que obren un nou camp de recerca en medicina (9).

Des dels primers treballs en dermatoscòpia realitzats per Pehamberger i cols. a la Universitat de Viena fins avui, gran nombre d'estudis de recerca, han descrit nous paràmetres i algoritmes diagnòstics, s'han refinat les descripcions i definicions i finalment s'ha introduït la tècnica en l'estudi de tumors no melanocítics com el carcinoma basocel·lular (14).

La incorporació de la computadora i la imatge digital

Paral·lelament als descobriments i innovacions en

l'àmbit de la dermatoscòpia, la imatge digital i l'ús de computadores en medicina es va anar fent més evident. La dermatoscopia es va integrar en sistemes computeritzats sofisticats que permeten l'enregistrament precís i constant de les lesions cutànies dels pacients i l'ús de sistemes d'anàlisi automatitzada de les imatges. Aquests avenços varen ser especialment útils en el cas dels pacients amb la síndrome del nevus amb atípia clínica. Els pacients amb gran nombre de lesions melanocítiques o Síndrome del nevus amb atípia clínica, que afecta fins a un 10% de la nostra població, presenten un risc incrementat en 10 vegades de desenvolupar un melanoma (15). Les lesions d'aquests pacients presenten característiques pròpies de la regla de l'ABCDE i d'aquí el nom de nevus "atípics". Per detectar de forma incipient una lesió maligne en aquests pacients amb gran nombre de nevus es va introduir la tècnica de la fotografia corporal total (16), que inicialment es realitzava amb fotografia en paper o diapositiva. Aquest procediment permetia de forma laboriosa, la detecció de canvis en les lesions del pacient o nous tumors malignes. Amb la incorporació de sistemes digitals, específicament dissenyats per aquest tipus de diagnòstic, s'ha fet possible l'augment de la precisió diagnòstica i la detecció de lesions malignes molt incipients (17).

Mètode de "Seguiment digital en 2 etapes"

El mètode de diagnòstic de melanoma, en pacients amb la síndrome del nevus amb atípia, descrit pel nostre grup de recerca de l'Hospital Clínic, és el primer al món que va associar el seguiment amb mapes corporals totals i la dermatoscòpia digital (18). Els mapes corporals totals permeten la detecció de noves lesions de forma molt precisa, la qual cosa és indispensable pel diagnòstic de

melanomes "de novo" en aquests pacients. El mètode descrit es va dissenyar per adaptar-se a un sistema de captura de les imatges amb software específic, que permet elaborar un gran nombre d'imatges de superfície del pacient, amb gran rapidesa i efectivitat.

En un primer estudi per validar el mètode en dos etapes varem incloure 290 pacients (edat mitja 40,41 a; mínim 13 anys; màxim 79 anys; 52% dones) amb la síndrome del nevus amb atípia, i en més del 50% dels casos en associació a altres factors de risc (antecedents personals de melanoma en 168 pacients, antecedents familiars de melanoma en 34 casos). La mostra de pacients inclosa en l'estudi, reunia criteris de severitat en el seu risc per melanoma per la presència de nevus clínicament atípics. Es varen enregistrar 5978 imatges de mapes corporals totals dels pacients (mitja= 20,6; màx.=18; min=27) i 3170 imatges de dermatoscòpia de lesions atípiques (mitja= 10,9; màx.=27; min=5).

Es varen extirpar 41 lesions de 33 pacients inclosos en el protocol de seguiment durant el temps de 17.2 mesos. Per tant, la majoria de lesions amb atípia enregistrades varen ser estables durant l'estudi (Estables:Total= 3129:3170). Aquesta observació coincideix amb les observacions d'altres autors en altres poblacions i confirma la hipòtesi de la estabilitat dels nevus clínicament atípics tan debatuts com a precursors de melanoma, però aquesta és una altra història. Un total de 8 lesions extirpades varen ser diagnosticades com a melanomes de baix risc (6 melanomes in situ i 2 melanomes de menys de 0,75 mm). En el context dels pacients estudiats, les lesions no s'havien extirpat en la primera exploració donada l'absència de criteris específics de malignitat després de l'examen clínic detallat i de dermatoscòpia. En el moment de l'extirpació, algunes de les lesions tenien un diàmetre de 3 mil·límetres

i altres mostraven regressió o hipopigmentació. Aquestes lesions malignes no s'haurien identificat en els pacients sense l'exploració digital.

Sorprenentment, en cap dels melanomes identificats amb la tècnica, el pacient havia percebut canvis en les lesions o algun símptoma relacionat amb els tumors malignes com la pruija. Aquesta observació recolza la hipòtesis de la falta d'especificitat de l'autoexploració en pacients amb la síndrome del nevus clínicament atípic en la nostra població, reforçant el concepte que es necessita aplicar tècniques específiques de seguiment en pacients amb molts nevus. Aquesta darrera conclusió coincideix amb les observacions en altres poblacions, del professor Harald Kittler i cols. de la Universitat de Viena (19) i del doctor Scott W.Menzies i cols. de la Universitat de Sydney (20).

Finalment en aquest capítol, volia referir-me als treballs més recents del nostre equip en la nostra població i que són al meu entendre especialment interessants.

En un treball publicat al 2010 al Journal of the American Academy of Dermatology es va analitzar l'impacte de la utilització del "Mètode en dues Etapes de seguiment digital" (fotografia digital corporal i Dermatoscòpia digital) (21). En 618 pacients amb alt risc per al melanoma, inclosos en el programa de seguiment des de 1999 fins 2008, un total de 11.396 lesions van ser monitoritzades (mitjana 18.44/patient), durant una mitjana de seguiment de 96 mesos (mitjana de 10 visites/patient). Un total de 1.152 lesions, 1,86 per pacient, van ser extirpades. Gairebé el 70% (n=798) van ser les lesions prèviament registrades com a mínim dues vegades, mentre que 356 (30%) van ser detectades i extirpades en la mateixa visita. Durant el seguiment, 98 melanomes (8,5% de les

lesions extirpades) es van diagnosticar en 78 pacients (12,6%). En total, 53 eren melanomes in situ (53,3%), mentre que els melanomes invasors (n=45) va mostrar un pronòstic molt favorable amb un índex de Breslow menor d'1 mm (mitjana de 0,5 mm) i cap d'elles era ulcerada. Les limitacions de l'estudi va ser l'absència de grup control per motius ètics. Les conclusions de l'estudi varen ser notables al meu entendre, per confirmar la utilitat d'aquest seguiment en població d'alt risc, i per defensar la necessitat de seguiment dels pacients durant tota la vida i no només durant un temps curt. En l'estudi es confirma que en una població seleccionada d'alt risc aquesta tècnica permet la detecció precoç de melanomes, amb una baixa taxa de biòpsies i aquesta darrera dada no és secundària. En una població de pacients tan difícil, on pel nombre elevat de lesions amb atípia, és habitual el procediment de la biòpsia de desenes de lesions cutànies amb elevada morbiditat, nosaltres érem capaços de detectar el melanoma amb menys de 2 biòpsies per pacient durant 10 anys de seguiment. Aquesta dada trencava el model de conducta clínica basada en el bisturí i la biòpsia de moltes lesions.

Una altra conclusió rellevant va ser que, el seguiment d'aquests pacients és necessari a llarg termini, per permetre la detecció de melanomes de creixement lent. En base als nostres resultats de 10 anys, els melanomes poden ser diagnosticats en qualsevol moment en el pacient, el que suggereix que en una població amb alt risc, el seguiment estricte ha de ser mantingut en el temps. Aquest resultat confirmava la nostra hipòtesi basada en l'experiència i en contra d'altres autors, fonamentalment a Europa, que suggèrien que les lesions estables entre dos controls eren sempre per definició benignes, i per tant no calia monitoritzar-les més enllà.

Per conèixer si els melanomes detectats en seguiment digital al nostre Hospital, eren diferents comparats amb els que es diagnosticaven en altres centres sense aquest protocol, es va dissenyar un treball on es varen incloure a 201 pacients (105 homes i 96 dones), dels quals 40 seguien un programa de seguiment digital en la nostra unitat i els altres 161 havien estat diagnosticats en altres centres de Catalunya i posteriorment derivats amb el diagnòstic a la nostra Unitat de Melanoma. La majoria dels melanomes diagnosticats en el programa de seguiment digital no presentaven criteris ABCD, i només el 12,0% mostraven 4 criteris ABCD, en contrast amb 63,6% dels altres melanomes ($P < 0,001$). El setanta per cent dels melanomes diagnosticats en el seguiment van ser "in situ" amb un pronòstic de curació proper al 100%; entre els melanomes invasius, l'índex de Breslow va ser significativament menor en el grup dels melanomes diagnosticats en el seguiment, amb una mitjana (rang) de 0,55 (0,25-0,90) mm vs 1,72 (0,25-13,00) mm ($p < 0,001$). Com a conclusió del treball, la inclusió dels pacients que d'alt risc de melanoma en els programes de seguiment, permet la detecció de melanomes en estadis precoços, amb bon pronòstic. En la població general, sense una vigilància específica, el melanoma segueix sent diagnosticat en etapes més avançades (22).

Aquests resultats demostren l'eficàcia de la selecció de població de risc en qualsevol malaltia, que permet aplicar estratègies de diagnòstic precoç i assegurar el millor pronòstic de la malaltia. Sorprenentment, els pacients de més risc per la malaltia, aquells que la desenvolupen amb més freqüència, tenen millor pronòstic gràcies a aquest seguiment, respecte als pacients amb melanomes esporàdics en la població general, que no segueixen programes específics de diagnòstic.

Els nostres resultats, en la sèrie més llarga reportada mai en població de risc, coincideixen amb els d'altres investigadors en Europa, com els del grup del Dr . H.A.Haenssle que publicà els resultats en la població alemanya al 2004, en el Departament de Dermatologia de la Universitat de Goettingen (23).

Exportant el coneixement en altres especialitats: Dermatoscopia en atenció primària

Posar barreres al coneixement és fútil però en ocasions algú ha de liderar el camí. A partir del coneixement exposat anteriorment es fa evident un nou repte. No podem combatre la malaltia que ens enfronta només amb els especialistes dermatòlegs per una raó de caire estratègica en prevenció secundària: no hi ha prou especialistes dermatòlegs per realitzar l'examen de tota la població. Per tant, en aquesta estratègia en el diagnòstic precoç han de participar ineludiblement els metges d'atenció primària, els metges de família que visiten els pacients cada dia.

Tenint en consideració les dades de la Dra. Caron Grin (7), els resultats eren decebedors pel que fa a la capacitat de diagnosticar el melanoma dels metges no especialistes només del 50%. Calia primer doncs corregir aquesta incapacitat intrínseca a la limitació del diagnòstic a simple vista aplicant la regla de l' ABCDE. La resposta podia ser en la dermatoscopia com ho havia estat pels dermatòlegs ?

El nostre equip junt amb investigadors de la Segona Universitat de Nàpols (no es segona en prestigi si no en cronologia) pensàvem que sí.

Primer necessitàvem una eina de diagnòstic feta a mida pels metges de família i simplificar el mètode de

l'anàlisi de patrons del Professor H. Pehamberger. Per aquest motiu es va dissenyar un mètode de tres criteris morfològics pel cribatge del càncer cutani: la "Regla dels tres punts" de dermatoscopia (24).

Amb aquest mètode senzill, validat en estudis de laboratori, es va dissenyar l'estudi prospectiu més ambiciós en aquest camp, per avaluar aquest mètode en un estudi multicèntric randomitzat. En aquest cas, permetin l'expressió en aquest àmbit acadèmic, "els conillots d'Índies" de l'experiment, eren els mateixos metges de família voluntaris a Itàlia i a Espanya.

L'objectiu d'aquest estudi aleatori era determinar si el complement de la dermatoscòpia, per a l'examen clínic estàndard, millora la precisió de triatge dels metges d'atenció primària de lesions suggestives de càncer de pell. Es varen incloure metges voluntaris d'atenció primària a Barcelona i Nàpols, se'ls va entrenar en un curs de capacitatció d'1 dia en la detecció de càncer de pell i l'avaluació dermatoscòpica, i van ser assignats aleatòriament al grup d'avaluació de la dermatoscòpia o visibles a simple vista el braç d'avaluació. Només a la meitat dels metges se'ls va facilitar un dermatoscopi per fer l'estudi en un sorteig aleatori.

Durant un període de 16 mesos, 73 metges van avaluar 2,522 pacients amb lesions a la pell que van assistir als ambulatoris. Cada pacient amb alguna lesió cutània, va ser examinat durant la seva visita rutinària, i el metge va avaluar les lesions cutànies individuals com benignes o suggestives de càncer de pell. Finalment tots els pacients van ser revaluats per experts dermatòlegs dels nostres equips, en les clíniques de lesions pigmentades a Barcelona i a Nàpols. L'exactitud de cribatge d'ambdós grups de metges (amb i sense dermatoscopi) es va calcular i van ser comparats amb els tabulats per als dermatòlegs.

La sensibilitat de referència, especificitat i valors predictius positiu i negatiu van ser 54,1%, 71,3%, 11,3% i 95,8%, respectivament, en el grup sense dermatoscopi, i 79,2%, 71,8%, 16,1% i 98,1%, respectivament, al braç de dermatoscòpia. Es van trobar diferències significatives molt evidents en termes de sensibilitat i valor predictiu negatiu ($P = 0,002$ i $P = 0,004$, respectivament).

L'examen histopatològic de les lesions equívokes va revelar 23 tumors malignes de la pell perduts pels metges d'atenció primària amb l'observació a simple vista i només 6 per metges d'atenció primària amb dermatoscòpia ($P = 0,002$).

Per tant havíem demostrat finalment de forma contundent, que en condicions de treball reals, l'ús de la dermatoscòpia millora un 25% la sensibilitat en la detecció de lesions sospitoses de càncer cutani, per part dels metges d'atenció primària durant la seva pràctica, sense augmentar el nombre de consultes innecessàries d'experts.

Cal remarcar que l'especificitat dels nostres metges de família segueix sent del 71% davant d'una lesió sospitosa. Això volia dir que no totes les lesions seleccionades pels metges d'atenció primària s'havien d'extirpar. Aquest mètode era una eina molt poderosa per seleccionar els pacients que havien de derivar-se amb urgència a l'especialista que finalment decidirà si el tumor s'ha d'extirpar.

Aquest treball en detecció de càncer cutani era extremadament important i es va sotmetre per publicació a una de les revistes més prestigioses en medicina per la seva màxima difusió. Es va rebutjar per part dels editors. Segons els mateixos editors no va ser per falta de rigor científic. Va ser potser per manca de valor d'haver

d'assumir un treball que feia palesa la necessitat de formació, i per tant una inversió sanitària important a tots els països. Malgrat el nostre estupor i decepció inicial, tot va acabar prou bé. Finalment el nostre treball es va acceptar en la revista de més impacte clínic en oncologia del món a l'any 2006 (25).

Actualment s'ha iniciat un gran esforç per la formació dels metges d'atenció primària en el nostre país per incorporar la dermatoscòpia. En altres països dels anomenats "avançats" encara s'ho estan pensant.

Teníem per tant, a les nostres mans, una eina molt eficaç pel cribatge del càncer cutani en atenció primària. Però podíem anar més enllà? Era possible una avaluació ràpida del tumor sospitos per part del metge dermatòleg amb les noves tecnologies? La resposta era òbviament afirmativa. El següent concepte que varem explorar va ser la incorporació de la telemedicina per avaluar aquelles lesions sospitoses més dubtoses.

La **telemedicina** és de forma amplia la prestació de serveis de medicina a distància. La paraula procedeix del Grec $\tau\epsilon\lambda\epsilon$ (tele) que significa 'distància' i medicina. Per a la seva implementació s'utilitzen tecnologies de la informació i les comunicacions. La telemedicina pot ser tan simple com dos professionals de la salut discutint un cas per telèfon fins a la utilització d'avançada tecnologia en comunicacions i informàtica per a realitzar consultes, diagnòstics i fins cirurgies a distància i en temps real utilitzant un robot per extirpar una vesícula biliar a 900 km de distància.

Existeix actualment una revisió conceptual del terme "telemedicina". S'entén que el terme "eSalut" és molt més apropiat, donat que abasta un camp d'actuació més ampli,

que inclou el diagnòstic, el tractament i també l'educació mèdica. Tot i que la telemedicina podria semblar molt recent i associada a l'evolució de la tecnologia d'Internet, en realitat l'home ja va iniciar experiències fa prop d'un segle. Al 1924, es publica a la revista "Radio News", un article titulat "The Radio Doctor", el qual va abastar la portada i es descriu l'esquema de la circuiteria necessària per aconseguir realitzar telemedicina usant les ones hertzianes. En dermatologia i en concret pel diagnòstic a distància dels tumors és molt eficaç la transmissió d'una imatge, especialment si es tracta d'una imatge clínica i dermatoscòpica. Fins i tot a través de la tecnologia del telèfon mòbil, és possible un diagnòstic molt precís usant la càmera que incorporen.

En un estudi molt rellevant, que al meu entendre canviava la visió de la teleconsulta del càncer cutani, l'equip d'investigadors dirigits pel professor Peter H.Soyer del Departament de Dermatologia de la Universitat de Graz a Àustria, varen investigar per primera vegada, la viabilitat de la teleconsulta amb telèfons mòbils en les lesions pigmentades de la pell. (26). En aquell primer treball, 18 pacients van ser seleccionats de manera consecutiva a la Clínica de Lesions pigmentades. Les imatges clíniques i dermatoscòpiques van ser adquirides mitjançant un telèfon amb càmera de dos megapíxels, que al 2006 era la tecnologia disponible. Dos teleconsultors revisaren les imatges en una aplicació web específica (<http://www.dermahandy.net/default.asp>) on les imatges s'havien carregat en format JPEG.

En comparació amb els diagnòstics cara a cara, els dos teleconsultors va obtenir un puntuació de telediagnòstic correcte del 89% i del 91,5% d'informes de les imatges. Els autors varen concloure que la teledermatologia mòbil té el potencial per convertir-se en una eina de fàcil aplicació per

a tothom, i un nou enfocament per millorar l'automonitoratge per a la detecció de càncer de pell, en l'esperit del programa de salut electrònica de la informació de la Comissió Europea, per a la Societat i Mitjans de Comunicació. Avui s'estan desenvolupant aplicacions que permeten estendre aquesta tecnologia de forma fàcil a qualsevol lloc del món.

En el nostre àmbit hem aplicat aquesta tecnologia als metges de família en un estudi pilot en el que és possible remetre imatges dels tumors sospitosos a l'especialista del Departament de Dermatologia de l'Hospital Clínic de Barcelona. Els resultats de l'estudi revelen dades molt significatives en 200 pacients consecutius, amb un estalvi de visites innecessàries en el 50% de les teleconsultes i la derivació ràpida dels tumors malignes per la seva extirpació a l'Hospital.

Per finalitzar la meva exposició sobre tècniques de diagnòstic per imatge dels tumors cutani no puc deixar de referir-me a la més espectacular de totes fins al moment. Em referiré a la microscopia de reflectància confocal en la següent part del meu discurs.

En medicina molts instruments apareixen i desapareixen poc després de néixer. Augurar el què serà útil en recerca o per diagnosticar els malalts no és senzill. Per aquesta tasca cal l'avaluació rigorosa de tecnologies i si m'ho permeten el pas del temps, que tot ho posa inexorablement al seu lloc.

La primera vegada que vaig trobar-me amb la microscopia de reflectància confocal va ser al 1998 als EUA, en forma d'un pòster en un Congrés de recerca en dermatologia a Chicago. (27). El meu estupor va ser majúscul, donat que es tractava d'un microscopi el qual,

aplicat directament damunt la pell, permetia visualitzar les cèl·lules de la pell o dels tumors in vivo. Per incrementar la meua sorpresa, un dels investigadors principals del treball, des de la prestigiosa Universitat de Harvard de Bòston als EUA, era un metge espanyol. El Doctor Salvador Gonzàlez, qui vaig conèixer uns anys més tard i amb qui tinc l'honor avui de compartir amistat personal, havia estat desenvolupant el microscopi que era, encara al moment d'aquell primera publicació, un "estri" experimental i monumental en dimensions, si més no impossible per aplicar als pacients en una clínica. Aquell personatge, el Doctor Salvador Gonzàlez, nascut a Melilla i professional que practicava la medicina a Màlaga als anys 70, va decidir marxar als EUA amb els coixí d'alguns estalvis de la feina de metge. L'investigador tenia el difícil propòsit de treballar a Bòston i "dedicar-se a la recerca", sense saber massa anglès i amb un cognom, el de Gonzàlez, que als EUA en aquell moment, m'explicà en privat, no era a priori el millor per que t'obriessin les portes d'un laboratori de recerca. Amb molt de treball i ambició, aquell investigador sense experiència, en 15 anys va arribar a convertir-se en una persona important en l'equip de metges i enginyers que treballaven en aquella nova tecnologia. Ara el Dr. Salvador Gonzàlez és Professor del Memorial Sloan Ketterin Cancer Center de Nova York, autor de més de 100 publicacions científiques internacional d'alt nivell, i compagina la seva recerca als EUA amb el treball a Espanya. En descobrir aquell treball al 1998, vaig estar convençut, que en algun moment jo volia participar de la recerca en aquell camp fascinant. Allò es va complir al 2005, quan varem aconseguir amb un projecte de recerca i l'ajuda del Dr. Salvador Gonzàlez, el primer microscopi de reflectància confocal a l'Hospital Clínic de Barcelona i uns dels primers a Europa.

A la Unitat de Melanoma, que tinc l'honor de

coordinar, tinc la gran sort de contar amb un equip d'investigadors joves i brillants que va fer possible una tesi de confocal al 2011 i múltiples publicacions de primer ordre en la matèria (28-37) .

Al 2008 varem fundar l'International Confocal Working Group" a San Antonio, Texas (EUA) amb la presidència del Dr. Salvador González, la Dra. Susana Puig i jo mateix de l'Hospital Clínic i el Professor Giovanni Pellacani. Aquell grup col·laboratiu cerca la promoció de la recerca en microscopia confocal en medicina i el lideratge de projectes internacionals de recerca i docència. En aquest moment existeixen 250 microscopis a tot el món, especialment en centres Universitaris i el nombre es multiplica cada any. En la Unitat de Melanoma, al Servei de Dermatologia de l'Hospital Clínic de Barcelona, s'utilitza pel diagnòstic i seguiment del tractament pacients amb càncer cutani, essent una eina indispensable en lesions complexes com el melanoma amelanòtic, el lentig maligne melanoma o el carcinoma basocel·lular (38-39).

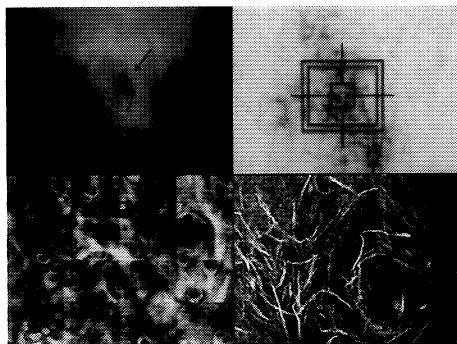


Figura 3. Imatge de microscopia de reflectància confocal (inferior) en una lesió pigmentada en la zona frontal en un pacient. La lesió correspon a un melanoma incipient.

Ja en el darrer capítol de la meva exposició, volia fer una volta més a la rosca en el meu discurs de les certeses i incerteses del càncer de pell, i referir-me als avenços en biologia molecular, que s'apliquen al diagnòstic de risc de desenvolupar càncer cutani, és a dir el diagnòstic de susceptibilitat, abans de que la malaltia es manifesti. Això ens obre les portes de conceptes com el de la medicina predictiva, tan suggeridors i a l'hora inexplorats.

Les bases genètiques de susceptibilitat del melanoma

Es pot considerar qualsevol tumor i per tant també el melanoma com a una malaltia genètica des de 2 punts de vista diferents (40): les alteracions genètiques de les cèl·lules del propi tumor i les anomalies genètiques que causen a l'individu una susceptibilitat especial. En el cas del procés de carcinogènesi tumoral les cèl·lules de melanoma, derivades inicialment d'una cèl·lula melanocítica (monoclona), adquireixen la capacitat de supervivència, creixement incontrolat i invasió. En un mateix tumor existeixen diferents clones amb distintes alteracions genètiques que ja es poden observar en el propi tumor primari, configurat com un mosaic en etapes inicials (41).

L'origen del fenotipus maligne ve donat per modificacions successives en el genoma, causades per diversos factors ara coneguts com a carcinògens, en el tumor que ens ocupa la radiació ultraviolada del sol natural o "artificial". En mitosis successives de la cèl·lula maligne, es van produint modificacions genòmiques, que donen variants cel·lulars en el si d'un mateix tumor (mosaic) en un procés de selecció. D'aquesta forma les variants més ben dotades, amb més capacitat infiltrativa i que escapen millor de la immunitat de l'hoste, sobreviuen i

sovint competeixen i es potencien amb les altres clones, i amb el propi individu, sent les responsables de la progressió clínica de la malaltia.

El melanoma és una malaltia amb una vessant genètica molt interessant, en el terreny de la susceptibilitat d'alguns individus pel desenvolupament de la malaltia. Aquesta susceptibilitat genètica és hereditària, en el context de diferents anomalies conegudes parcialment fins al moment, i que causen el melanoma familiar.

Cicle cel·lular i melanoma

L'any 1993 el Professor Manuel Serrano, investigador espanyol al Howard Hughes Medical Institute de Nova York, va descriure en una publicació a la revista Nature, el locus *CDKN2A* al braç curt del cromosoma 9, el gen conegut més important fins al moment en la gènesi del melanoma (42-47). *CDKN2A* és un gen supressor de tumors que codifica per la proteïna p16, amb una funció important en la regulació del cicle cel·lular. P16 actua inhibint la kinasa 4 depenent de les ciclines (*CDK4*) i frena la progressió del cicle cel·lular (48). Es el cicle cel·lular resulta crític el paper de la nomenada proteïna del retinoblastoma (*Rb*) que allibera factors transcripcionals. Mutacions en el gen *Rb* afavoreixen el desenvolupament de neoplàsies actuant com a gen supressor de tumors (48).

S'ha estimat que entre el 8 i el 12% dels casos de melanoma, es produeixen en individus de famílies amb múltiples casos de melanoma (49-52), les quals tenen sovint un fenotipus especial i alhora unes característiques comunes. Els individus d'aquestes famílies presenten sovint, encara que no de forma constant, múltiples nevus

clínicament atípics o displàstics conformant la síndrome del nevus displàstic familiar o bé la síndrome FAMMM ("Familial Atypical Mole-Malignant Melanoma syndrome").

En els casos familiars de melanoma s'ha identificat una edat menor en el diagnòstic del melanoma, una més alta incidència de pacients amb melanomes múltiples, un relatiu millor pronòstic associat a un diagnòstic de lesions de menys risc (Clark i Breslow inferiors) probablement per un diagnòstic precoç, i una alta incidència d'altres neoplàsies com càncer de colon o de pàncrees.

Entre el 18 i el 50% de les famílies amb melanoma familiar són portadores de mutacions a *CDKN2A* associades a la malaltia (53-59).

En estudis recents s'ha descrit la incidència de mutacions en els gens coneguts de susceptibilitat a melanoma en pacients amb melanoma múltiple esporàdic (és a dir sense associació a famílies de melanoma) i també en els casos en l'àmbit familiar. Depenent dels treballs la incidència de mutacions en casos esporàdics oscil·la entre el 8% i el 15% (60-65) però s'eleva al 45% en algunes poblacions en l'àmbit familiar (61).

Els pacients que presenten més d'un melanoma primari durant la vida han de ser considerats també com a pacients amb especial susceptibilitat a la malaltia i poden ser els casos índex de famílies que no havien expressat aquesta susceptibilitat o que probablement havia passat desapercebuda. Aquest descobriment es confirma en treballs per part del nostre grup i d'altres investigadors en altres poblacions d'Europa i EUA.

Cal remarcar que s'han descrit diverses famílies on una mutació a *CDKN2A* es troba associada, no només a melanoma si no també a adenocarcinoma de pàncrees indicant el possible efecte carcinogenètic de les mutacions germinals de *CDKN2A* a d'altres teixits (66-68). De fet, ja era coneguda l'associació d'altres neoplàsies en l'àmbit del melanoma familiar (69-70). En un treball anterior del nostre grup, es va descriure l'associació a altres neoplàsies en una família amb la mutació G101W (71) que hem confirmat en la nostra població i en altres països del món. Aquests descobriments ens permeten investigar de forma concreta en els pacients portadors, l'existència de tumors que sovint poden tractar-se de forma precoç.

Però malauradament la natura no ens ho posa fàcil la majoria de vegades i tampoc en aquesta ocasió havia de ser així.

A més dels gens supressors de tumors coneguts d'alta penetrància, existeixen altres mecanismes genètics implicats en la susceptibilitat a melanoma, que són gens modificadors amb menor penetrància de la malaltia, però molt més freqüents en la població. Entre aquests gens destaca el que codifica pel receptor 1 de la melanocortina (MC1R) (72) , hormona d'origen hipofisiari que regula la resposta cutània a la radiació ultraviolada i implicada en la progressió del melanoma. Alguns polimorfismes concrets del receptor 1 de la melanocortina (MCR1), han estat relacionats amb una especial sensibilitat a la radiació ultraviolada i al color roig del cabell. Els portadors d'aquestes variants tenen un risc superior a desenvolupar melanoma que la resta de la població, i aquest risc es multiplica quan s'associa a alteracions de gens majors de susceptibilitat com *CDKN2A*. Recentment, en tres estudis col·laboratius amb investigadors de tots el món publicats en la revista *Nature* i *Nature genetics*, hem descobert la

implicació d'altres gens relacionats amb la pigmentació i l'apoptosi (73-75).

Gràcies a aquests descobriments, avui coneixem suficientment la malaltia per actuar eficaçment en l'assessorament genètic en melanoma múltiple i melanoma familiar. A l'any 2005 es va crear la primera Unitat a l'Estat Espanyol d'Assessorament genètic en Melanoma, a la Unitat de Melanoma de l'Hospital Clínic, dirigida per la Dra. Susana Puig aquí present. En aquesta Unitat amb finançament propi fins al moment amb recursos de recerca, s'ofereix als pacients de tot el territori i a l'Estat Espanyol un programa específic complex. Els pacients poden beneficiar-se d'una consulta especialitzada multidisciplinària, amb un equip de biòlegs, genetistes, dermatòlegs i psicòlegs experts en melanoma, que poden oferir un test genètic per determinar portadors de les mutacions de risc. Això permet establir un programa de seguiment i prevenció primària i secundària molt eficaç, fet a mida del pacient i dels familiars. Aquesta Unitat pionera dona suport a nivell internacional als equips de recerca d'altres països i especialment a Llatinoamèrica amb la formació d'investigadors de molts països (76).

Conclusions

El diagnòstic precoç del melanoma és l'únic que assegura la supervivència del pacient. Afortunadament avui disposem d'eines per realitzar aquest diagnòstic que no podíem sospitar fa 20 anys. La dermatoscòpia i la microscopia confocal de reflectància permeten l'avaluació submacroscòpica i a nivell cel·lular "in vivo" dels tumors. També el seguiment digital en pacients amb la síndrome del nevus amb atípia és una revolució que permet evitar

moltes biòpsies als pacients i detectar de forma incipient els tumors més petits en fases curables amb una simple extirpació.

L'entrenament dels metges de família en una regla simplificada adaptada de l'anàlisi de patrons s'ha demostrat eficaç en el cribatge del càncer cutani de forma indiscutible. La teledermatologia permet encara més, seleccionar els tumors que necessiten una atenció més urgent i assegurar el tractament ràpid del tumor. Podem per tant avui, realitzar una feina molt eficient en el diagnòstic del càncer cutani, combinant coneixement, tecnologia i treball en equip entre l'atenció primària i el dermatòleg que abans no existia.

També som capaços de seleccionar una població d'alt risc a partir del fenotipus i d'estudis mutacionals complexos, que entren en l'àmbit de l'assessorament genètic en melanoma. Aquests pacients es beneficien d'un seguiment i diagnòstic en unitats especialitzades dedicades a la malaltia.

No voldria concloure aquest discurs, que dibuixa alguns dels aspectes certs i incerts en el diagnòstic del càncer cutani, sense afegir que la feina que queda per fer és molt ambiciosa. Avui encara massa pacients sofreixen un melanoma incurable i malgrat els avenços en el coneixement de la malaltia, no som capaços de complir el desig del Professor Bernard Ackerman que deia: "Ningú no hauria de morir de melanoma". Encara massa sovint arribem tard. La prevenció primària, la millora de l'educació de la població per evitar exposicions solars de risc i per consultar en cas de lesions a la pell, són encara molt necessàries. Finalment concloure dient que tot aquest treball és el fruit de molts col·laboradors que treballen a la Unitat de Melanoma en moltes disciplines i de molts altres

investigadors de molts països. Sense ells res no seria possible. És l'estímul constant del treball en equip el que ens fa millorar i és en aquest prestigiosa Acadèmia, font de cultura i coneixement, on vull agrair-vos, Excel·lentíssims senyors, l'honor que tinc avui de formar part de la vostra companyia. Moltes gràcies.

Bibliografia

- 1.Jemal A, Saraiya M, Patel P, Cherala SS, Barnholtz-Sloan J, Kim J, Wiggins CL, Wingo PA. Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992-2006. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Nov;65(5 Suppl 1):S17-25.e1-3.
- 2.Ekwueme DU, Guy GP Jr, Li C, Rim SH, Parelkar P, Chen SC. The health burden and economic costs of cutaneous melanoma mortality by race/ethnicity-United States, 2000 to 2006. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Nov;65(5 Suppl 1):S133-43.
- 3.Ackerman AB. No one should die of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1985 Jan;12(1 Pt 1):115-6
- 4.Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW, Polsky D. ABCDE-an evolving concept in the early detection of melanoma. *Arch Dermatol*; 2005;148:995-1006
- 5.Grob JJ. Recognition of melanomas in the midst of thousands of black tumors: "forget ABCD"].*Rev Med Interne*. 2003 Jun;24 Suppl 1:11s-12s. French.
- 6.Aldridge RB, Zanolto M, Ballerini L, Fisher RB, Rees JL. Novice identification of melanoma: not quite as straightforward as the ABCDs. *Acta Derm Venereol*. 2011 Mar;91(2):125-30.
- 7.Grin C.M, Kopf A.W.,Welkovitch B.y cols. Accuracy in the clinical diagnosis of malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1990; 126: 763-766.
- 8.Perhamberger H, Steiner A,Wolff K. In vivo epiluminiscence microscopy of pigmented skin

lesions.I. Pattern analysis of pigmented skin lesions.J Am Acad dermatol 1987;17:571-83

- 9.Malvehy J, Puig S. Coauthors: Co-autiores: G Argenziano, R Bauer, S Blum, R Botella, H Cabo, M Fernandez, S Gonzalez, A Halpern, W Hoffman, JL López-Estebarez, R Martí, S Menzies, M Oliveira, R Ortega, A Pizarro, H Rabinovitz, S Saida, A Sevilla, P Soyer, W Stolz, L Thomas. Principles of Dermoscopy. CEGE. Barcelona, 2002.
- 10.Bafounta M-L, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is dermoscopy (Epiluminiscence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Arch Dermatol 2001; 137: 1343-50
- 11.Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW.Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. Br J Dermatol. 2008 Sep;159(3):669-76.
- 12.Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions. Results of a Consensus Meeting via Internet. J Am Acad Dermatol 2003; 48: 679-93
- 13.Malvehy J, Puig S, Argenziano G, Marghoob AA, Soyer HP; International Dermoscopy Society Board members. Dermoscopy report: proposal for standardization. Results of a consensus meeting of the International Dermoscopy Society.J Am Acad Dermatol. 2007 Jul;57(1):84-95
- 14.Menzies SW, Westerhoff K, Rabinovitz H, Kopf AW, McCarthy WH, Katz B. Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma. Arch Dermatol. 2000;136: 1012-16).

15. Tucker MA, Halpern A, Holly EA, Hartge P, Elder DE, Sagebiel RW, Guerry D 4th, Clark WH Jr. Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA*. 1997 May 14;277(18):1439-44.
16. Halpern AC. Total body skin imaging as an aid to melanoma detection. *Semin Cutan Med Surg*. 2003 Mar;22(1):2-8. Review.
17. Esmaeili A 4th, Scope A, Halpern AC, Marghoob AA. Imaging techniques for the in vivo diagnosis of melanoma. *Semin Cutan Med Surg*. 2008 Mar;27(1):2-10. Review.
18. Malvehy J, Puig S. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital total-body photography and digital dermoscopy: a two-step method. *Clin Dermatol*. 2002 May-Jun;20(3):297-304. Review
19. Kittler H, Perhambberger H, Wolff K, Binder M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminiscence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical naevi, and common naevi. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:467-76
20. Menzies SW, Gutenev A, Avramidis M, Batrac A, McCarthy W.H. Short term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2001;137:1583-1589
21. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, Puig-Butille JA, Badenas C, Plana E, Puig S, Malvehy J. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy ("two-step method of digital follow-up") in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jun 15

- 22.Salerni G, Lovatto L, Carrera C, Puig S, Malveyh J. Melanomas detected in a follow-up program compared with melanomas referred to a melanoma unit. Arch Dermatol. 2011 May;147(5):549-55
- 23.Haenssle HA, Vente C, Bertsch HP, Rupprecht R, Abuzahra F, Junghans V, Ellinghaus B, Emmert S, Hallermann C, Rosenberger A, Neumann C.Results of a surveillance programme for patients at high risk of malignant melanoma using digital and conventional dermoscopy. Eur J Cancer Prev. 13:133-8, 2004
- 24.Soyer HP, Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Talamini R, Barbato F, Baroni A, Cicale L, Di Stefani A, Farro P, Rossiello L, Ruocco E, Chimenti S. Three-point checklist of dermoscopy. A new screening method for early detection of melanoma.Dermatology. 2004;208(1):27-31.
- 25.Argenziano G, Puig S, Zalaudek I, Sera F, Corona R, Alsina M, Barbato F, Carrera C, Ferrara G, Guilabert A, Massi D, Moreno-Romero JA, Muñoz-Santos C, Petrillo G, Segura S, Soyer HP, Zanchini R, Malveyh J.Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer. J Clin Oncol. 2006 Apr 20;24(12):1877-82.
- 26.Massone C, Hofmann-Wellenhof R, Ahlgrimm-Siess V, Gabler G, Ebner C, Soyer HP. Melanoma screening with cellular phones. PLoS One. 2007 May 30;2(5):e483
- 27.González S, Rajadhyaksha M, Anderson RR. Non-invasive (real-time) imaging of histologic margin of a proliferative skin lesion in vivo. J Invest Dermatol. 1998 Sep;111(3):538-9

- 28.Salerni G, Lovatto L, Carrera C, Palou J, Alos L, Puig-Butille JA, Badenas C, Malveyh J, Puig S. Correlation among dermoscopy, confocal reflectance microscopy, and histologic features of melanoma and basal cell carcinoma collision tumor.Dermatol Surg. 2011 Feb;37(2):275-9.
- 29.Carrera C, Palou J, Malveyh J, Segura S, Aguilera P, Salerni G, Lovatto L, Puig-Butill  J, Al s L, Puig. Early stages of melanoma on the limbs of high-risk patients: clinical, dermoscopic, reflectance confocal microscopy and histopathological characterization for improved recognition. S.Acta Derm Venereol. 2011 Mar;91(2):137-46.
- 30.Segura S, Puig S, Carrera C, Lecha M, Borges V, Malveyh J. Non-invasive management of non-melanoma skin cancer in patients with cancer predisposition genodermatosis: a role for confocal microscopy and photodynamic therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011 Jul;25(7):819-27.
- 31.Lovato L, Salerni G, Puig S, Carrera C, Palou J, Malveyh J. Adult xanthogranuloma mimicking basal cell carcinoma: dermoscopy, reflectance confocal microscopy and pathological correlation. Dermatology. 2010;220(1):66-70.
- 32.Pellacani G, Vinceti M, Bassoli S, Braun R, Gonzalez S, Guitera P, Longo C, Marghoob AA, Menzies SW, Puig S, Scope A, Seidenari S, Malveyh J. Reflectance confocal microscopy and features of melanocytic lesions: an internet-based study of the reproducibility of terminology. Arch Dermatol. 2009 Oct;145(10):1137-43.
- 33.Pellacani G, Scope A, Ferrari B, Pupelli G, Bassoli S, Longo C, Cesinaro AM, Argenziano G,

- Hofmann-Wellenhof R, Malvehy J, Marghoob AA, Puig S, Seidenari S, Soyer HP, Zalaudek I. New insights into nevogenesis: in vivo characterization and follow-up of melanocytic nevi by reflectance confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Dec;61(6):1001-13.
- 34.Segura S, Puig S, Carrera C, Palou J, Malvehy J. Development of a two-step method for the diagnosis of melanoma by reflectance confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Aug;61(2):216-29.
- 35.Pellacani G, Longo C, Malvehy J, Puig S, Carrera C, Segura S, Bassoli S, Seidenari S. In vivo confocal microscopic and histopathologic correlations of dermoscopic features in 202 melanocytic lesions. *Arch Dermatol*. 2008 Dec;144(12):1597-608
- 36.Segura S, Puig S, Carrera C, Palou J, Malvehy J. Dendritic cells in pigmented basal cell carcinoma: a relevant finding by reflectance-mode confocal microscopy. *Arch Dermatol*. 2007 Jul;143(7):883-6.
- 37.Scope A, Benvenuto-Andrade C, Agero AL, Malvehy J, Puig S, Rajadhyaksha M, Busam KJ, Marra DE, Torres A, Propperova I, Langley RG, Marghoob AA, Pellacani G, Seidenari S, Halpern AC, Gonzalez S. In vivo reflectance confocal microscopy imaging of melanocytic skin lesions: consensus terminology glossary and illustrative images. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Oct;57(4):644-58.
- 38.Calzavara-Pinton P, Longo C, Venturini M, Sala R, Pellacani G. Reflectance confocal microscopy for in vivo skin imaging. *Photochem Photobiol*. 2008 Nov-Dec;84(6):1421-30. Review.

39. González S.[Clinical applications of reflectance confocal microscopy in the management of cutaneous tumors].*Actas Dermosifiliogr.* 2008 Sep;99(7):528-31. Review. Spanish.
40. Kraehn GM, Scharl M, Peter RU Human malignant melanoma. A genetic disease? *Cancer* 1995; 75: 1228-1237.
41. Helmbold P, Altrichter D, Klapperstuck T, Marsch W. Intratumoral DNA stem-cell heterogeneity in superficial spreading malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:803-9
42. Serrano M, Hannon GJ, Beach D. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. *Nature* 1993; 366:704-707.
43. Kamb A, Gruis NA, Weaver-Feldhaus J, Liu Q, Harshman K, Tavitian SV, Stockert E, et al. A cell cycle regulator potentially involved in genesis of many tumour types. *Science* 1994; 264: 436-440.
44. Nobori T, Miura K, Wu DJ, Lois A, Takabayashi K, Carson DA. Deletions of the cyclindependent kinase-4 inhibitor gene in multiple human cancers. *Nature* 1994; 368: 753-756.
45. Ohta M, Nagai H, Shimizu M, Rasio D, Berd D, Mastrangelo M, Singh AD, Shields JA, Shields CL, Croce CM, Huebner K. Rarity of somatic mutations and germline mutations of the cyclin-dependent kinase 4 inhibitor gene, CDK4, in melanoma. *Cancer Res* 1994; 54:5269-5272.
46. Hussussian CJ, Struwing JP, Goldstein AM, Higgins PAT, Ally DS, Sheahan MD, Clark WH Jr, Tucker MA, Dracopoli NC. Germline *p16*

mutations in familial melanoma. *Nature Genetics* 1994; 8: 15-21.

47. Kamb A, Shattuck-Eidens, Eeles R, Liu Q, Gruis NA, Ding W, Hussey C, Tran T, Miki Y, Weaver-Feldhaus J, McClure M, Aitken JF, Anderson DE, Bergman W, Frants R, Goldgar DE, Green A, MacLennan R, Martin NG, Meyer LJ, Youl P, Zone JJ, Skolnick NH, Cannon-Albright LA. Analysis of the *p16* gene (*CDKN2*) as a candidate for the chromosome 9p melanoma susceptibility locus. *Nature Genetics* 1994; 8: 22-26.
48. Castellano M, Pollock PM, Walters MK, Sparrow LE, Down LM, Gabrielli BG, Parsons PG, Hayward NK. *CDKN2A/p16* Is Inactivated in Most melanoma cell lines. *Cancer Res* 1997; 57: 4868-4875.
49. Clark WH, Reimer RR, Greene M, Ainsworth AM and Mastrangelo MJ. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 1978; 114: 732-738.
50. Lynch HT, Fritchot BC, Lynch JF. Familial atypical multiple mole-melanoma syndrome. *J Med Genet* 1978; 15: 352-356.
51. Greene MH and Fraumeni JF Jr (1979) The hereditary variant of malignant melanoma. Grune and Stratton, New York.
52. Lynch HT, Fusaro RM, Kimberling WJ, Lynch JF, Danes BS. Familial atypical multiple mole-melanoma (FAMMM) syndrome: segregation analysis. *J Med Genet* 1983; 20: 342-344.
53. Walker GJ, Hussussian CJ, Flores JF, Glendening JM, Haluska FG, Dracopoli NC, Hayward NK, Fountain JW. Mutations of the *CDKN2/p16INK4*

- gene in australian melanoma kindreds. *Hum Mol Genet* 1995; 4 : 1845-1852.
54. Borg A, Johansson U, Hakansson S, Westerdahl J, Masback A, Olsson H, Ingvar Ch. Novel germline p16 mutation in familial melanoma in Southern Sweden. *Cancer Res* 1996; 56 : 2497-2500.
 55. Holland EA, Beaton SC, Becker TM, Gullet OMC, Peters BA, Rizos H, Kefford RF, Mann GJ. Analysis of the p16 gene, CDKN2, in 17 Australian melanoma kindreds. *Oncogene* 1995; 11: 2289-2294.
 56. Fitzgerald MG, Harkin DP, Silva-Arrieta S, MacDonald DJ, Lucchina LC, Unsal H, O'Neill E, Koh J, Finkelstein DM, Isselbacher KJ, Sober AJ, Haber DA. Prevalence of germ-line mutations in p16, p19ARF, and CDK4 in familial melanoma: Analysis of a clinic-based population. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 8541-8545
 57. Quelle DE, Cheng M, Ashmun RA, Sherr CJ. Cancer-associated mutations at the *INK4a* locus cancel cell cycle arrest by p16INK4a but not by the alternative reading frame protein p19ARF. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94 : 669-673.
 58. Harland M, Meloni R, Gruis N, Pinney E, Brookes S, Spurr NK et al. Germline mutations of the CDKN2 gene in UK melanoma families. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 2061-2067.
 59. Soufir N, Avril MF, Chompret A, Demenais F, Bombled J, Spatz A, Stoppa-Lyonnet D, French FM group. Prevalence of p16 and CDK4 germline mutations in melanoma-prone families in France. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 209-216.
 60. MacKie RM, Andrew N, Lanyon WG, et al: CDKN2A germline mutations in UK patients with

- familial melanoma and multiple primary melanomas. *J Invest Dermatol* 111:269-272, 1998.
61. Blackwood MA, Holmes R, Synnestvedt M, et al: Multiple primary melanoma revisited. *Cancer*. 94:2248-55, 2002
 62. Hashemi J, Platz A, Ueno T, et al: CDKN2A germline mutations in individuals with multiple cutaneous melanomas. *Cancer Research* 60:6864-6867, 2000
 63. Auroy S, Avril MF, Chompret A, et al: Sporadic multiple primary melanoma cases: CDKN2A germline mutations with a founder effect. *Genes, Chromosomes Cancer* 32:195-202, 2001
 64. Mantelli M, Barile M, Ciotti P, et al: High prevalence of the G101W germline mutation in the CDKN2A (P16(ink4a)) gene in 62 Italian malignant melanoma families. *Am J Med Genet* 107: 214-21, 2002
 65. Monzon J, Liu L, Brill H, et al: From L, McLaughlin J, Hogg D, Lassam NJ. Mutations in multiple primary melanomas. *N Eng J Med* 338:879-887, 1998
 66. Ciotti P, Strigini P and Bianchi-Scarra G. Familial melanoma and pancreatic cancer. *N Engl J Med* 1996; 334:469-470.
 67. Goldstein AM, Fraser MC, Strüewing JP, Hussussian CJ, Ranade K, Zametkin DP, Fontaine LS, Organic SM, Dracopoli NC, Clark WH, Tucker MA. Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16 mutation. *N E J Med* 2005;333:970-97

68. Whelan AJ, Bartsch D, Goodfellow PJ. A familial syndrome of pancreatic cancer and melanoma with a mutation in the CDKN2 tumor-suppressor gene. *N Engl J Med* 1995; 333: 975-977.
69. Elder DE. Skin cancer. melanoma and other specific nonmelanoma skin cancer. *Cancer* 1995; 75 (suppl) : 245-256.
70. Bergman W, Watson P, de Jong J, Lynch HT, Fusaro RM. Systemic cancer and the FAMMM syndrome. *BJ Cancer* 1990; 61: 932-6.
71. Puig S, Ruiz A, Castel T, et al: Inherited susceptibility to several cancers but absence of linkage between dysplastic nevus syndrome and CDKN2A in a melanoma family with a mutation in the CDKN2A (*p16INK4A*) gene. *Hum Genet* 101:359-364, 1997
72. Valverde P, Healy E, Sikkink S, Haldane F, Thody AJ, Carothers A, Jackson IJ, Rees JL. The Asp84Glu variant of the melanocortin 1 receptor (MCR1) is associated with melanoma. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1663-1666.
73. Bertolotto C, Lesueur F, Giuliano S et al. A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. *Nature*. 2011 Oct 19;480(7375):94-8
74. Barrett JH, Iles MM, Harland M, et al. Genome-wide association study identifies three new melanoma susceptibility loci. *Nat Genet*. 2011 Oct 9;43(11):1108-13
75. Macgregor S, Montgomery GW, Liu JZ, et al. Genome-wide association study identifies a new melanoma susceptibility locus at 1q21.3. *Nat Genet*. 2011 Oct 9;43(11):1114-.

- 76.Larre Borges A, Cuéllar F, Puig-Butillé JA, Scarone M, Delgado L, Badenas C, Milà M, Malveyh J, Barquet V, Núñez J, Laporte M, Fernández G, Levrero P, Martínez-Asuaga M, Puig S. CDKN2A mutations in melanoma families from Uruguay. Br J Dermatol. 2009 Sep;161(3):536-41.

DISCURS DE CONTESTACIÓ
PER L'ACADÈMIC NUMERARI

EXCM. SR. DR. DR. JOSEP LLORT I BRULL

Excel·lentíssim Senyor Degà-President
Excel·lentíssims Senyors Acadèmics
Excel·lentíssimes i Il·lustríssimes Autoritats,
Senyores i Senyors

El discurs de contestació que la Reial Acadèmia de Doctors m'ha encarregat m'obliga a complir una obligació fonamental; la de exposar els mèrits del nou acadèmic, però, abans de la meua intervenció, vull expressar el meu sincer agraïment al nostre Degà-President Excel·lentíssim Señor Doctor Josep Casajuana i Gibert que m'ha confiat a mi aquesta tasca que m'omple de joia per presentar a un estimat amic i admirat dermatòleg, però també de responsabilitat.

Resumir el currículum vitae del Doctor Josep Malvehy i Guilera, no és fàcil, però tampoc es difícil, doncs no cal inventar res, sols cal eliminar de la llarga enumeració de mèrits, un bon nombre dels quals farien sobrepassar el temps dedicat a la meua intervenció. I això es el que passo a fer tot seguit.

El Doctor Josep Malvehy i Guilera, es metge, nascut a Barcelona el 22 de febrer de 1966, en el si d'una família dedicada a la medicina, el seu pare pediatre i la seva mare col·laborant en la consulta, el seu avi el professor Lluís

Guilera, catedràtic de patologia i un dels pioners en medicina del càncer aquí a Catalunya, fundador del pavelló del càncer de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, el Doctor Josep Malvehy Guilera, cursa els estudis de Llicenciatura en Medicina i Cirurgia en la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona, durant el període de 1985-1991, realitza les proves de Grau de Llicenciatura en la convocatòria de setembre del 1991 amb la qualificació d'Excel·lent; guanya l'oposició MIR per la plaça de residència en dermatologia a l'Hospital Clínic de Barcelona l'any 1992, realitza els Cursos Monogràfics de doctorat, l'any 1994 amb qualificació d'Excel·lent, titulat superior en medicina per la Universitat Central de Barcelona l'any 1996; i el mateix any obtingué el títol d'Especialista en Dermatologia, el 10 de març de 2006, obtingué el títol de Doctor en Medicina i Cirurgia amb la Tesis titulada **"DERMATOSCÓPIA, SEGUIMENT DIGITAL I SUSCEPTIBILITAT GENÈTICA EN PACIENTS AMB RISC PER MELANOMA"**, dirigida per la Doctora Teresa Estrach i la Doctora Susana Puig, amb la qualificació d'Excel·lent "Cum laudem", i l'any 2010 obtingué el títol de Màster en Lideratge Clínic de l'Institut d'Estudis Sanitaris.

El Doctor Josep Malvehy es des de l'any 2003 director de la Unitat de Melanoma del Servei de Dermatologia de l'Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, i des de el 2006 es Especialista Sènior, i a la vegada es el director Mèdic de Diagnosi Dermatològica, centre privat, pioner i líder en el diagnòstic de tumors cutanis, implementació de tècniques no invasives de diagnòstic i tractament del carcinoma cutani i melanoma, ocupa el càrrec de Membre representant del Grup Consultiu de Dermatologia de Barcelona Esquerra (*Àrea integrada de Salut Servei Català de Salut*).

La seva activitat docent s'ha centrat en el camp del càncer cutani i especialment del melanoma de forma molt relacionada amb la activitat assistencial i de recerca. Aquesta activitat la ha dirigida fonamentalment a metges residents de dermatologia, metges especialistes nacionals i internacionals des de la Unitat de Melanoma que dirigeix a l'Hospital Clínic de Barcelona i al prestigiós centre de Diagnosi Dermatològica, en rotacions dels metges acreditats i en nombrosos cursos nacionals i internacionals.

Diagnosi Dermatològica del que es fundador i director mèdic el nou acadèmic i en el que col·labora la seva muller la també doctora Susana Puig, com ja he dit es pioner al món en el diagnòstic del càncer cutani utilitzant tècniques d'imatge no invasiva. Inaugurat l'any 1999, aplega a 6 especialistes dermatòlegs en diagnòstic de càncer cutani, 3 tècnics especialistes en dermatoscopia digital i microscòpia confocal i atent a més de 4000 pacients a l'any amb tumors cutanis, i realitza formació superior a metges de tot el món en aquestes tècniques.

Com ja he dit no en veia capaç de resumir el Curriculum del Doctor Josep Malvehy, m'ho pensat bé i he cregut que no cal insistir en les coses que son evidents i, en un que tot seguit exposo, faig un resum de l'enorme tasca desenvolupada pel nostre nou acadèmic, a la vegada que li demano disculpes i també a tots els presents a aquest acte, per la meva mancança de capacitat de síntesi.

- Direcció de mes de 25 cursos de grau superior, nacionals i internacionals.
- Direcció de 221 cursos de postgrau.
- Mes de 200 ponències presentades en congressos (*nacionals i internacionals*).
- Activitat investigadora centrada en el càncer cutani de forma predominant incloent àrees de

epidemiologia, prevenció, diagnòstic, i tractament, de forma destacada ha participat en projectes internacionals en Consorcis de de recerca i amb Universitats de diversos països del món en els camps de la genètica de melanoma, diagnosi no invasiva, estudi molecular de tumor i tractament de la malaltia. Aquests projectes han estat finançats amb beques internacionals que inclouen institucions com el "National Institute of health" dels Estats Units, o projectes de "Net of Excellence" de la Unió Europea entre d'altres.

- Recerca:** Treballa en projectes de patents de recerca biomèdica i de tecnologia de diagnòstic en fase de desenvolupament i és membre del grup de recerca consolidat del grup l'IDIBAPS (*amb 6 projectes de recerca amb finançament propi dintre del grup*).

Les principals àrees de recerca del Doctor Josep Malvehy són:

- DIAGNÒSTIC:** Dermatoscopia, microscòpia confocal, ecografia, Microarrays d'expressió (DERMTECH), SCIBASE (impedanciometria).

- GENÈTICA MOLECULAR:** Melanoma familiar i susceptibilitat, carcinogènesi i progressió tumoral, detecció de malaltia subclínica i marcadors pronòstics.

- TERAPÈUTICA:** Assajos clínics (immunoteràpia, teràpies diana), perfusió hipertèrmica (*Finançat pel CATSALUT*) i electroquimioteràpia.

- PROJECTES D'INNOVACIÓ:** El Doctor Malvehy ha participat en diversos projectes i amb l'assessorament de la Direcció d'Innovació de

l'Hospital Clínic de Barcelona treballa en projectes en el camp del diagnòstic per imatge i genètica, i amb la Universitat de la Salle, en el desenvolupament del projecte IPATIA, Base de dades intel·ligent.

•**PUBLICACIONS:** En aquest capítol destaca la edició de dos llibres i autoria en nombrosos capítols de textos nacionals i internacionals (més de 100)

És revisor de les revistes més prestigioses en dermatologia i cirurgia de melanoma i autor de nombrosos articles amb impacte científic. Alguns dels seus articles han estat escollits en el Year Book of Dermatology. Es també editor de llibres en llengua espanyola i anglesa.

•**Aliances estratègiques amb companyies del sector:**

- 1).- Farmacèutiques: ISDIN
- 2).- Electroquimioteràpia: IGEA/EMSOR
- 3).- Diagnòstic: 3Gen, Mavig, Lucid, Coronis computin.

Aquestes aliances inclouen validació de noves molècules i transferència de tecnologia i suport a la recerca translacional. Dintre del projecte es preveuen acords d'innovació que inclouen la possibilitat de patents compartides.

Fundador: El Doctor Josep Malvehy ha estat fundador de la "International Dermoscopy Society", del Board de la Teledermatology Society", es membre del board de la European association of Dermatoncology (EADO), del "Comité científico de Dermatoscopia" del Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología", i membre fundador i secretari

del "International Confocal working Group"
(Orlando. LA USA).

•Es membre de número de les següents societats científiques:

1).- INTERNATIONAL DERMOSCOPY SOCIETY (IDS).

2).- EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY (EADV).

3).- AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY (AAD).

4).- INTERNATIONAL TELEDERMATOLOGY SOCIETY (ITS).

5).- ACADEMIA ESPAÑOLA DE DERMATOLOGIA Y VENEREOLOGIA (AEDV).

6).- EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER (EORTC).

7).- COLEGIO IBERO LATINO AMERICANO DE DERMATOLOGIA (CILAD).

•Altres activitats destacades en Societats i Fundacions:

1).- Chairman of the World Congress of melanoma/Skin cancer centers (2007, 2008, 2009 i 2010).

2).- Fundador i membre del Patronat de la Fundació FELIX MANTILLA, dedicada a la promoció de la prevenció primària i recerca en càncer cutani en el món de l'Esport.

3).- Co-Fundador del Grup col·laboratiu de la Xarxa de centres de melanoma de Catalunya i Balears.

No m'estendré més en l'exposició del seu llarg currículum. Si que vull afirmar que el nou acadèmic es un

home sòlid, de gran vocació investigadora i docent; valors sobradament provats, i em permeto afegir que serà un gran company per a tots nosaltres, i amb moltes ganes de treballar per l'Acadèmia.

En quant al contingut de l'exposició del Doctor Josep Malvehy crec sincerament que puc dir que es de tal magnitud i fàcil enteniment que ens demostra, que cada dia, gràcies a l'esforç de professionals com ell que la dermatologia avança sense que ens sigui possible fixar-li un límit, malgrat que com ell molt be diu *"Es tracta d'una malaltia que afecta de forma notable a la nostra població, i que ha estat el motiu de la meua principal dedicació com a metge i com a home de ciència fins avui, i molt segurament per la resta de la meua vida. Es un tema que revela limitacions i avenços, que la medicina ha fet en els darrers trenta anys en el càncer i concretament pel que fa al diagnòstic del càncer de pell"*.

El seu discurs d'ingrés, reflecteix la seva formació mèdica, la seva personalitat profundament analítica, i es el resultat del seu entusiasme per la dermatologia i, sobre tot, el seu gran esperit inquiet i la seva gran vocació de servei a la humanitat.

Quant de patiment evitat ¡Quánta millora de la qualitat de vida¡

Els professionals com el Doctor Josep Malvehy es mereixen tot el nostre agraïment la nostra admiració per la seva extraordinària dedicació, i per altre part, considerant el caràcter multidisciplinari de l nostra Reial Corporació, s'escau senyalar que el tema del seu brillant discurs d'ingrés, **"Certeses i incerteses en el diagnòstic del càncer cutani: de la biologia molecular al diagnòstic no invasiu"** és, també, clarament multidisciplinari ja que exigeix la col·laboració, a part del metge, de biòlegs, químics,

bioquímics, farmacèutics, enginyers, etc., i els qui formem part d'aquesta Reial Acadèmia ens comprometem aquí i avui a col·laborar-hi en tot i pertot.

Abans de finalitzar aquest modest discurs he d'excusar-me, i així ho faig, de ser jo qui he respost a l'erudit, en el seu interessant i important discurs, doncs com mol be ja sap l'amic Doctor Josep Malvehy, les meves activitats professionals no corresponen pas al domini de la medicina. Però pertànyer a una Acadèmia pluridisciplinària té el risc d'haver de contestar a l'Acadèmic entrant, honor que avui m'ha tocat a mi. Agraixo doncs la invitació i la oportunitat de presentar formalment a un gran metge que m'honora amb la seva amistat, i que cuida de la meua salut.

Benvolgut Doctor Josep Malvehy i Guilera, el seu discurs, de gran valor mèdic, té a la vegada un gran valor humà que tots esperem faci patent en la seva futura actuació en la Reial Acadèmia de Doctors que el rep amb gran satisfacció i joia.

Avui per la nostra Reial Acadèmia de Doctors ha estat un dia molt important, doncs ens hem enriquit amb l'ingrés d'un nou i brillant Acadèmic numerari, d'un home d'acció, de un professional de altíssim nivell nacional i internacional, però sobretot d'un home bo que s'ha proposat de que la nostre vida no sigui una malaltia sinó una esperança.

Doctor Josep Malvehy i Guilera, benvingut a la nostra reial corporació, enhorabona, i per molts, molts anys.

Moltes gràcies.

Dr. Dr. Josep Llort i Brull

INDEX

Agraïments	7
Certes i incertes en el diagnòstic del càncer cutani: de la biologia molecular al diagnòstic no invasiu	
Introducció	11
El problema: les nostres limitacions en el Diagnòstic del Diagnòstic del càncer cutani	13
Solucions al problema del diagnòstic del melanoma: de l'etapa del metge infal·lible a l'ús d'instrumentals	15
Concepte i fonaments tècnics de la dermatoscopia	18
Impacte de la dermatoscòpia en el diagnòstic dels tumors cutanis	19
La incorporació de la computadora i la imatge digital	20
Mètode de "Seguiment digital en 2 etapes"	21
Exportant el coneixement en altres especialitats: Dermatoscopia en atenció primària	26
Les bases genètiques de susceptibilitat del melanoma	34
Cicle cel·lular i melanoma	35
Conclusions	38
Bibliografia	41
Discurs de contestació	53

PUBLICACIONS DE LA REIAL ACADEMIA DE DOCTORS

Directori 1991

Los tejidos tradicionales en las poblaciones pirenaicas (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Eduardo de Aysa Satué, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Josep A. Plana i Castellví, Doctor en Geografia i Història) 1992.

La tradición jurídica catalana (Conferència magistral de l'acadèmic de número Excm. Sr. Josep Joan Pintó i Ruiz, Doctor en Dret, en la Solemne Sessió d'Apertura de Curs 1992-1993, que fou presidida per SS.MM. el Rei Joan Carles I i la Reina Sofia) 1992.

La identidad étnica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Pou d'Avilés, Doctor en Dret) 1993.

Els laboratoris d'assaig i el mercat interior; Importància i nova concepció (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Pere Miró i Plans, Doctor en Ciències Químiques, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Simón i Tor, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1993.

Contribución al estudio de las Bacteriemias (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Miquel Marí i Tur, Doctor en Farmàcia, i contestació per l'Excm. Sr. Manuel Subirana i Cantarell, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1993.

Realitat i futur del tractament de la hipertròfia benigna de pròstata (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia i contestació per l'Excm. Sr. Albert Casellas i Condom, Doctor en Medicina i Cirurgia i President del Col·legi de Metges de Girona) 1994.

La seguridad jurídica en nuestro tiempo. ¿Mito o realidad? (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. José Méndez Pérez, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1994.

La transició demogràfica a Catalunya i a Balears (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Tomàs Vidal i Bendito, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ferrer i Bernard, Doctor en Psicologia) 1994.

L'art d'ensenyar i d'aprendre (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Pau Umbert i Millet, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Agustín Luna Serrano, Doctor en Dret) 1995.

Sessió necrològica en record de l'Excm. Sr. Lluís Dolcet i Boxeres, Doctor en Medicina i Cirurgia i Degà-emèrit de la Reial Acadèmia de Doctors, que morí el 21 de gener de 1994. Enaltiren la seva personalitat els acadèmics de número Excms. Srs. Drs. Ricard Garcia i Vallès, Josep Ma. Simón i Tor i Albert Casellas i Condom. 1995.

La Unió Europea com a creació del geni polític d'Europa (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Jordi Garcia-Petit i Pàmies, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Llort i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques) 1995.

La explosión innovadora de los mercados financieros (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Emilio Soldevilla García, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'Excm. Sr. José Méndez Pérez, Doctor en Dret) 1995.

La cultura com a part integrant de l'Olimpisme (Discurs d'ingrés com a acadèmic d'Honor de l'Excm. Sr. Joan Antoni Samaranch i Torelló, Marquès de Samaranch, i contestació per l'Excm. Sr. Jaume Gil Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques) 1995.

Medicina i Tecnologia en el context històric (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Felip Albert Cid i Rafael, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Àngel Aguirre Baztán) 1995.

Els sòlids platònics (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excm. Sra. Pilar Bayer i Isant, Doctora en Matemàtiques, i contestació per l'Excm. Sr. Ricard Garcia i Vallès, Doctor en Dret) 1996.

La normalització en Bioquímica Clínica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Xavier Fuentes i Arderiu, Doctor en Farmàcia, i contestació per l'Excm. Sr. Tomàs Vidal i Bendito, Doctor en Geografia) 1996.

L'entropia en dos finals de segle (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques, i contestació per l'Excm. Sr. Pere Miró i Plans, Doctor en Ciències Químiques) 1996.

Vida i música (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Carles Ballús i Pascual, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Espadaler i Medina, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1996.

La diferencia entre los pueblos (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Sebastià Trías Mercant, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm. Sr. Àngel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1996.

L'aventura del pensament teològic (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teologia, i contestació per l'Excm. Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 1996.

El derecho del siglo XXI (Discurs d'ingrés com a acadèmic d'Honor de l'Excm. Sr. Dr. Rafael Caldera, President de Venezuela, i contestació per l'Excm. Sr. Àngel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1996.

L'ordre dels sistemes desordenats (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques, i contestació per l'Excm. Sr. Joan Bassegoda i Novell, Doctor en Arquitectura) 1997.

Un clam per a l'ocupació (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Isidre Fainé i Casas, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Joan Bassegoda i Nonell, Doctor en Arquitectura) 1997.

Rosalía de Castro y Jacinto Verdaguer, visión comparada (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Jaime M. de Castro Fernández, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Pau Umbert i Millet, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1998.

La nueva estrategia internacional para el desarrollo (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Santiago Ripol i Carulla, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1998.

El aura de los números (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i contestació per l'Excm. Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 1998.

Nova recerca en Ciències de la Salut a Catalunya (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excm. Sra. Anna Maria Carmona i Cornet, Doctora en Farmàcia, i contestació per l'Excm. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 1999.

Dilemes dinàmics en l'àmbit social (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Albert Biayna i Mulet, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 1999.

Mercats i competència: efectes de liberalització i la desregulació sobre l'eficàcia econòmica i el benestar (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Amadeu Petitbó i Juan, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Jaime M. de Castro Fernández, Doctor en Dret) 1999.

Epidemias de asma en Barcelona por inhalación de polvo de soja (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excm. Sra. Ma. José Rodrigo Anoro, Doctora en Medicina, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Llori i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques) 1999.

Hacia una evaluación de la actividad cotidiana y su contexto: ¿Presente o futuro para la metodología? (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excm. Sra. Maria Teresa Anguera Argilaga, Doctora en Filosofia i Lletres (Psicologia) i contestació per l'Excm. Sr. Josep A. Plana i Castellví, Doctor en Geografia i Història) 1999.

Directori 2000

Génesis de una teoría de la incertidumbre. Acte d'imposició de la Gran Creu de l'Orde d'Alfons X el Savi a l'Excm. Sr. Jaume Gil-Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Financeres) 2000.

Antonio de Capmany: el primer historiador moderno del Derecho Mercantil (discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Xabier Añoveros Trías de Bes, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Santiago Dexeus i Trías de Bes, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2000.

La medicina de la calidad de vida (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Luís Rojas Marcos, Doctor en Psicologia, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en psicologia) 2000.

Pour une science touristique: la tourismologie (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent II·lm. Sr. Jean-Michel Hoerner, Doctor en Lletres i President de la Universitat de Perpinyà, i contestació per l'Excm. Sr. Jaume Gil-Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques) 2000.

Virus, virus entèrics, virus de l'hepatitis A (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Albert Bosch i Navarro, Doctor en Ciències Biològiques, i contestació per l'Excm. Sr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària) 2000.

Mobilitat urbana, medi ambient i automòbil. Un desafiament tecnològic permanent (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Pere de Esteban Altirriba, Doctor en Enginyeria Industrial, i contestació per l'Excm. Sr. Carlos Dante Heredia García, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2001.

El rei, el burgès i el cronista: una història barcelonina del segle XIII (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. José Enrique Ruiz-Domènec, Doctor en Història, i contestació per l'Excm. Sr. Felip Albert Cid i Rafael, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2001.

La informació, un concepte clau per a la ciència contemporània (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Salvador Alsius i Clavera, Doctor en Ciències de la Informació, i contestació per l'Excm. Sr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2001.

La drogaaddicció com a procés psicobiològic (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Miquel Sánchez-Turet, Doctor en Ciències Biològiques, i contestació per l'Excm. Sr. Pedro de Esteban Altirriba, Doctor en Enginyeria Industrial) 2001.

Un univers turbulent (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Jordi Isern i Vilaboy, Doctor en Física, i contestació per l'Excm. Sra. Maria Teresa Anguera Argilaga, Doctora en Psicologia) 2002.

L'envelliment del cervell humà (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Jordi Cervós i Navarro, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Pou d'Avilés, Doctor en Dret) 2002.

Les telecomunicacions en la societat de la informació (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Àngel Cardama Aznar, Doctor en Enginyeria de Telecomunicacions, i contestació per l'Excm. Sr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2002.

La veritat matemàtica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Josep Pla i Carrera, doctor en Matemàtiques, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 2003.

L'humanisme essencial de l'arquitectura moderna (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Helio Piñón i Pallarés, Doctor en Arquitectura, i contestació per l'Excm. Sr. Xabier Añoveros Trías de Bes, Doctor en Dret) 2003.

De l'economia política a l'economia constitucional (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Joan Francesc Corona i Ramon, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'Excm. Sr. Xavier Iglesias i Guiu, Doctor en Medicina) 2003.

Temperància i empatia, factors de pau (Conferència dictada en el curs del cicle de la Cultura de la Pau per el Molt Honorable Senyor Jordi Pujol, President de la Generalitat de Catalunya, 2001) 2003.

Reflexions sobre resistència bacteriana als antibiòtics (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Ma. de los Angeles Calvo i Torras, Doctora en Farmàcia i Veterinària, i contestació per l'Excm. Sr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària) 2003.

La transformación del negocio jurídico como consecuencia de las nuevas tecnologías de la información (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Rafael Mateu de Ros, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Jaime Manuel de Castro Fernández, Doctor en Dret) 2004.

La gestión estratégica del inmovilizado (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numeraria Excma. Sra. Anna Maria Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'Excm. Sr. Josep J. Pintó i Ruiz, Doctor en Dret.

Los costes biológicos, sociales y económicos del envejecimiento cerebral (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Félix F. Cruz-Sánchez, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Pla i Carrera, Doctor en Matemàtiques) 2004.

El conocimiento glaciario de Sierra Nevada. De la descripción ilustrada del siglo XVIII a la explicación científica actual. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Antonio Gómez Ortiz, Doctor en Geografia, i contestació per l'acadèmica de número Excm. Sra. Maria Teresa Anguera Argilaga, Doctora en Filosofia i Lletres (Psicologia) 2004.

Los beneficios de la consolidación fiscal: una comparativa internacional (Discurs de recepció com a acadèmic d'Honor de l'Excm. Sr. Rodrigo de Rato y Figaredo, Director-Gerent del Fons Monetari Internacional. El seu padrí d'investidura és l'acadèmic de número Excm. Sr. Jaime Manuel de Castro Fernández, Doctor en Dret) 2004.

Evolución histórica del trabajo de la mujer hasta nuestros días (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Eduardo Alemany Zaragoza, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Rafel Orozco i Delclós, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2004.

Geotecnia: una ciencia para el comportamiento del terreno (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Antonio Gens Solé, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2005.

Sessió acadèmica a Perpinyà, on actuen com a ponents; Excm. Sra. Anna Maria Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresarials i Excm. Sr. Jaume Gil-Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials: "*Nouvelles perspectives de la recherche scientifique en économie et gestion*"; Excm. Sr. Rafel Orozco i Delclós, Doctor en Medicina i Cirurgia: "*L'impacte mèdic i social de les cèl·lules mare*"; Excm. Sra. Anna Maria Carmona i Cornet, Doctora en Farmàcia: "*Nouvelles stratégies oncologiques*"; Excm. Sr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària: "*Les résistances bactériennes a les antibiotiques*". 2005.

Los procesos de concentración empresarial en un mercado globalizado y la consideración del individuo (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Fernando Casado Juan, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació de l'Excm. Sr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 2005.

"Son nou de flors els rams li renc" (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Jaume Vallcorba Plana, Doctor en Filosofia i Lletres (Secció Filologia Hispànica), i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. José Enrique Ruíz-Domènec, Doctor en Filosofia i Lletres) 2005.

Historia de la anestesia quirúrgica y aportación española más relevante (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Vicente A. Gancedo Rodríguez, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Josep Llorit i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2006.

El amor y el desamor en las parejas de hoy (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Paulino Castells Cuixart, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Joan Trayter i Garcia, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2006.

El fenómeno mundial de la deslocalización com a instrument de reestructuració empresarial (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Alfredo Rocafort i Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Isidre Fainé i Casas, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2006.

Biomaterials per a dispositius implantables en l'organisme. Punt de trobada en la Historia de la Medicina i Cirurgia i de la Tecnologia dels Materials (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Josep Anton Planell i Estany, Doctor en Ciències Físiques, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària) 2006.

La ciència a l'Enginyeria: El llegat de l'école polytechnique. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Xavier Oliver i Olivella, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Josep Pla i Carrera, Doctor en Matemàtiques) 2006.

El voluntariat: Un model de mecenatge pel segle XXI. (Discurs d'ingrés de l'acadèmica de número Excm. Sra. Rosamarie Cammany Dorr, Doctora en Sociologia de la Salut, i contestació per l'Excm. Sra. Anna Maria Carmona i Cornet, Doctora en Farmàcia) 2007.

El factor religioso en el proceso de adhesión de Turquía a la Unión Europea. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Josep Maria Ferré i Martí, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Carlos Dante Heredia García, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2007.

Coneixement i ètica: reflexions sobre filosofia i progrés de la propedèutica mèdica. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Màrius Petit i Guinovart, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teologia) 2007.

Problemàtica de la familia ante el mundo actual. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic honorari Excm. Sr. D. Gustavo José Noboa Bejarano, Doctor en Dret i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. D. Paulino Castells Cuixart, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2007.

Alzheimer: Una aproximació als diferents aspectes de la malaltia. (Discurs d'ingrés de l'acadèmica honoraria Excm. Sra. Dra. Nuria Durany Pich, Doctora en Biologia i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. D. Eugenio Oñate, Doctor-Enginyer de Camins, Canals i Ports) 2008.

Guillem de Guimerà, Frare de l'hospital, President de la Generalitat i gran Prior de Catalunya. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic honorari Excm. Sr. D. Josep Maria Sans Travé, Doctor en Filosofia i Lletres i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. D. José E. Ruiz Domènec, Doctor en Filosofia Medieval) 2008.

La empresa y el empresario en la historia del pensamiento económico. Hacia un nuevo paradigma en los mercados globalizados del siglo XXI. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. D. Guillermo Sánchez Vilarriño, Doctor Ciències Econòmiques i Financeres i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. D. Jaume Gil Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Financeres) 2008.

Incertesa i bioenginyeria (Sessió Acadèmica dels acadèmics corresponents (Excm. Sr. D. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia amb el Ponents Excm. Sr. Dr. Jaon Anton Planell Estany, Doctor en Ciències Físiques, Excm. Sr. Dra. Anna M. Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Financeres i Il·lm. Sr. D. Humberto Villavicencio Mavrich, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2008.

Modelo de predicción de “Enfermedades” de las Empresas a través de relaciones Fuzzy (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm.Sr Antoni Terceño Gómez, Doctor en Ciències Econòmiques i contestació per l'acadèmic de número Excm.Sr.Dr.Paulino Castells Cuixart, Doctor en Medicina) 2009

Células Madre y Medicina Regenerativa (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm.Sr.D. Juan Carlos Izpisua Belmonte, Doctor en Farmàcia i contestació per l'acadèmic de número Excm.Sr.Dr.Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina) 2009

Financiación del déficit externo y ajustes macroeconómicos durante la crisis financiera El caso de Rumania (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm.Sr.D.Mugur Isarescu Doctor en Ciències Econòmiques i contestació per l'acadèmic de número Excm.Sr.Dr.Alfredo Rocafort Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques) 2009

El legado de Jean Monnet (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma.Sra.Dra.Teresa Freixas Sanjuán Doctora en Dret i contestació per l'acadèmic de número Excm.Sr.Dr.Fernando Casado Juan, Doctor en Ciències Econòmiques) 2010.

Economía china en la era de la globalización (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm.Sr.D.José Daniel Barquero Cabrero Doctor en Ciències Humanes,Socials i Jurídiques i contestació per l'acadèmic de número Excm.Sr.Dr.Alfredo Rocafort Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques) 2010

Les radiacions ionitzants i la vida (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Albert Biete i Solà Doctor en Medicina i contestació per l'acadèmic de número Excm.Sr.Dr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 2010

Gestió del control intern de riscos en l'empresa postmoderna: àmbits econòmic i jurídic Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Ramon Poch i Torres,Doctor en Dret i en Ciències Econòmiques i Empresarials i contestació per l'acadèmica de número Excma Sra. Dra Anna Mª Gil Lafuente Doctora en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2010

Tópicos típicos y expectativas mundanas de la enfermedad de Alzheimer (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Rafael Blesa Doctor en Medicina i Cirugia i contestació per l'acadèmic de número Excm.Sr.Dr. Josep Llort i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques i Dret) 2010

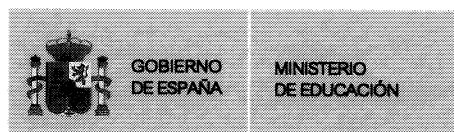
Los Estados Unidos y la hegemonía mundial: ¿Declive o reinención (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Mario Barquero i Cabrero Doctor en Economia i Empresa i contestació per l'acadèmic de número Excm.Sr.Dr. Alfredo Rocafort i Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2010

Una Esperanza para la recuperación económica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jaume Gil i Lafuente Doctor en Econòmiques i contestació per l'acadèmic de número Excm.Sr.Dr. Josep Gil i Ribas Doctor en Teologia) 2011.

La Reial Acadèmia, bo i respectant
com a criteri d'autor les opinions
exposades en les seves publicacions,
no se'n fa responsable ni solidària.

© Reial Acadèmia de Doctors
Impressió: Imprenta Baltasar 1861
Tels. 93 346 91 52 - 93 346 92 06
08030 Barcelona
Tiratge 300 exemplars

Dipòsit Legal: B-42.346-2011



Generalitat de Catalunya
Departament de Justícia

REIAL ACADÈMIA DE DOCTORS
-Publicacions-