

Curso 2006/07
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/8
I.S.B.N.: 978-84-7756-744-8

EVA FAGUNDO GONZÁLEZ

**Epidemiología del melanoma cutáneo
del Hospital Universitario de Canarias.
Valoración clínica y anatomopatológica**

Directores

**ROSALBA SÁNCHEZ GONZÁLEZ
FRANCISCO GUIMERÁ MARTÍN-NEDA
CRISTOBALINA RODRÍGUEZ ÁLVAREZ**



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

AGRADECIMIENTOS

Concluido este trabajo quiero expresar mi agradecimiento a todas las personas que de una u otra manera me han ayudado en la elaboración y conclusión del mismo.

En primer lugar a mis directores de tesis Cristobalina Rodríguez Álvarez, Profesora titular de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna, Rosalba Sánchez González, Profesora asociada de Dermatología en la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna y Francisco Guimerá Martín-Neda, Profesor colaborador de Dermatología en la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna.

A Cristobalina, que me ha orientado en la realización de esta tesis, su experiencia ha sido esencial en la organización de la misma fijando los objetivos que han permitido que esta tesis pudiese llegar a buen término.

A Rosalba por su amistad y su ayuda durante mi carrera profesional, por sus horas de dedicación, apoyo y por facilitarme todo el material necesario.

A Francisco por toda su confianza en mi trabajo y por su disposición siempre positiva.

Por otra parte mi más sincera gratitud:

A Alejandro por la elaboración del estudio estadístico, que ha hecho posible la interpretación de los resultados.

A todo el personal del Servicio de Dermatología, Antonio Noda, Marta García, Miguel Sáez, por su ayuda durante mi formación.

A mis compañeros de residencia Sara, Marina Escoda, Fernando, Roberto, Marina Rodríguez y Miriam por su apoyo y colaboración en la recogida de datos.

A mi marido, padres y hermano, por su ayuda, su paciencia, su ánimo y su amor.

A mi abuela por su ejemplo y su preocupación.

A toda mi familia, y en especial a mi tía Carmen por su fuerza y su espíritu.

A mi hijo Luis.

ÍNDICE

I. REVISIÓN Y ANTECEDENTES.

1. IMPORTANCIA DEL PROBLEMA DEL CÁNCER	1
1.1 Datos Demográficos de la población mundial	1
2. EL MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO	3
2.1 Características epidemiológicas	3
2.2 Clínica y formas clínico patológicas	13
2.3 Diagnóstico	17
2.4 Diagnóstico diferencial	18
2.5 Dermatoscopia en el diagnóstico del melanoma maligno	19
2.6 Histopatología	20
2.7 Estadaje del melanoma cutáneo	22
2.8 Factores pronósticos	25
2.9 Tratamiento	27
2.10 Protocolos de seguimiento	35
2.11 Prevención y control del melanoma	37

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

1. Importancia del melanoma en Canarias	39
2. Objetivos	39

III. METODOLOGÍA

1. DISEÑO DEL ESTUDIO	41
• Características anatomoclínica.....	41
• Características epidemiológicas.....	45
2. ANALISIS ESTADÍSTICO.....	47

IV. RESULTADOS

1. RESULTADOS CLINICO EPIDEMIOLOGICOS	49
1.1 Características generales de la muestra	49
• Número de pacientes diagnosticados de melanoma, año de diagnóstico y sexo.....	49
• Edad	50
• Localización anatómica	50
1.2 Características anatomoclínicas	54
• Tipo Anatomoclínico.	54
• Características histológicas.	56
• Características clínicas.	63

• Características de Laboratorio	69
• Estadiaje clínico patológico	70
• Tratamiento	74
• Éxitos por melanoma.	77
2. CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS Y FOTOTIPO	78
2.1 Fototipo y distribución por sexo	78
2.2 Color de ojos y distribución por sexo	79
2.3 Color de pelo y distribución por sexo	79
2.4 Tipo de exposición solar y distribución por sexo	80
2.5 Daños actínicos y distribución por sexo	80
2.6 Grado de exposición solar	81
2.7 Uso factor de protección solar	85
2.8 Quemadura por Radiación ultravioleta	90
2.9 Exposición a radiación ultravioleta artificial	92
3. ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES DE MELANOMA	95
3.1 Antecedentes personales de melanoma y distribución por sexo	95
3.2 Número total de nevus y distribución por sexo	96
3.3 Nevus displásicos y distribución por sexo	97
3.4 Antecedentes de neoplasias no cutáneas	97
3.5 Antecedentes familiares de melanoma	98
3.6 Antecedentes familiares de cáncer cutáneo no melanoma	98
3.7 Antecedentes familiares de nevus displásicos	99
3.8 Antecedentes familiares de neoplasias no cutáneas	99
3.9 Comparación antecedentes familiares de neoplasia y tipo anatomoclínico	100
4. OTROS DATOS DEL MELANOMA	101
4.1 Tiempo de evolución (en meses)	101
4.2 Tiempo desde los signos de alarma (meses)	101
4.3 Melanoma sobre nevus congénito	102
4.4 Motivo de consulta	102
4.5 Comparación entre motivo de consulta y localización	103
V. DISCUSIÓN	
1. CLÍNICO-PATOLÓGICA	105
1.1 Sexo y evolución años	105

1.2 Edad	105
1.3 Localización Anatómica	106
1.4 Tipo Anatomoclínico	107
1.5 Índice de Clark	108
1.6 Índice de Breslow	109
1.7 Ulceración	110
1.8 Regresión	111
1.9 Ganglio centinela	112
1.10 Linfadenectomía	114
1.11 Metástasis	115
1.12 LDH	116
1.13 Estadio	117
1.14 Tratamiento	118
2. CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS, FOTOTIPO Y EXPOSICIÓN A RUV ...	122
2.1 Fototipo, color de ojos, color de pelo	122
2.2 Daños actínicos	123
2.3 Tipo de exposición solar y grado de exposición solar	125
2.4 Factor de protección solar	127
2.5 Quemaduras por RUV	130
2.6 Radiación UV artificial	132
3. ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES	135
3.1 Antecedentes personales de melanoma	135
3.2 Número total de nevus	136
3.3 Nevus displásicos	137
3.4 Antecedentes personales de neoplasias no cutáneas	138
3.5 Antecedentes familiares melanoma y cáncer cutáneo no melanoma	139
3.6 Antecedentes familiares de nevus displásicos	139
3.7 Antecedentes familiares de neoplasias no cutáneas	140
4. MELANOMA SOBRE NEVUS CONGÉNITO	141
5. TIEMPO DE EVOLUCIÓN, TIEMPO DESDE LOS SIGNOS DE ALARMAY MOTIVO DE CONSULTA	142
VI. CONCLUSIONES	145
VII. BIBLIOGRAFÍA	149

I. REVISIÓN Y ANTECEDENTES

1. IMPORTANCIA DEL PROBLEMA DEL CÁNCER

El cáncer es una enfermedad que puede afectar a distintos órganos y tejidos. Se caracteriza por la proliferación desordenada de las células, provocando graves alteraciones en la forma y en la función de los tejidos afectados, así como invasión de los tejidos (1,2). El cáncer es una enfermedad de carácter genético, que se produce al ser eliminadas las restricciones que limitan la división en las células ya diferenciadas de los tejidos (3, 4, 5). Cada año 10,9 millones de personas son diagnosticadas de cáncer en el mundo y se producen 6,7 millones de muertes por esta enfermedad (6).

1.1 DATOS DEMOGRÁFICOS DE LA POBLACIÓN MUNDIAL.

- Tamaño y densidad de la población mundial

La población mundial es de 6,3 billones de personas en el 2002 (7) y se incrementa en 78 millones cada año. Se estima que la población mundial llegue a 7 billones de personas en el año 2013, a 8 billones en 2028 y a 9 billones en 2054 (6). Alrededor del 80% de la población vive en países subdesarrollados y el 95% del incremento anual de la población se produce en estas regiones. China es el país de mayor población, con un 21% de la población mundial. El segundo país más poblado es la India con un 17% de la población mundial. Estos dos países han contribuido a más del 35% del crecimiento de la población mundial entre 1995-2000 (6).

- Distribución de la edad y esperanza de vida.

La población mundial está envejeciendo y esto es relevante porque la incidencia de cáncer aumenta con la edad. La media de edad se ha incrementado desde 23,5 años en 1950 a 26,4 años en 1999. En el año 2050 se prevé una media de edad que alcance los 37,8 años. El porcentaje de población mundial mayor de 60 años se incrementará desde el 10% actual hasta el 22% en el 2050 (6). Este envejecimiento de la población llevará a un incremento inevitable de los casos de cáncer. Además hay grandes variaciones en cuanto a la distribución etaria en los países desarrollados respecto a los países menos desarrollados, representando en los países más desarrollados los mayores de 60 años el 20% de la población comparado con el 8% en los menos desarrollados.

En cuanto a la esperanza de vida mundial al nacimiento es de 65 años. Ésta se ha incrementado en 20 años desde 1950. En el año 2050 se cree que alcanzará los 76 años (6). En Europa tenemos una esperanza de vida de 74,4 años.

- Incidencia de cáncer en el mundo.

Cada año 10,9 millones de personas en el mundo son diagnosticadas de cáncer. Debido al tamaño de la población, en Asia nos encontramos con el 45% de los casos, Europa representa el 26% y Norte América el 14% (6).

- Prevalencia mundial del cáncer.

Se estima que a nivel mundial hay 24,6 millones de personas vivas que han sido diagnosticadas de cáncer en los últimos 5 años. Alrededor de la mitad de estas personas viven en Norte América y Europa (7).

- Mortalidad por cáncer en el mundo.

Cada año mueren 6,7 millones de personas por cáncer en el mundo. Debido al tamaño de su población alrededor de la mitad de estos están en Asia. El 12% de las muertes mundiales son por cáncer. En África nos encontramos el 4% de las muertes por cáncer y en Europa el 19% (7).

- Diagnósticos más frecuentes de cáncer en el mundo.

Los cánceres que con más frecuencia se diagnostican en el mundo son el de pulmón, mama, intestino, estómago y próstata que representan casi la mitad de todos los cánceres diagnosticados. Sin embargo existen variaciones enormes según las diferentes regiones. El melanoma representa el 2% de todos los tumores malignos (7).

- Mortalidad por tipos cáncer en el mundo.

El cáncer de pulmón representa la primera causa por muerte de cáncer en el mundo (18%), seguido del cáncer de estómago (10%) e hígado (98%). El melanoma representa el 2% de las muertes por cáncer (6). En la Unión Europea la causa más

importante de muerte es el cáncer de pulmón con 230.000 muertes en el año 2000 y el cáncer de mama en la mujer. El melanoma supone 10.800 muertes al año. El incremento importante de la incidencia del melanoma en los últimos años así como el incremento de la mortalidad son datos que justifican la importancia de este tumor.

2.2 MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO

2.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

DEFINICIÓN

El melanoma maligno es una neoplasia originada en los melanocitos que derivan de la cresta neural. La mayoría de estos tumores se desarrollan en la piel en la que los melanocitos se asientan, principalmente a nivel epidérmico y ocasionalmente en la dermis, aunque también puede observarse en otras localizaciones como en las meninges o a nivel ocular donde también migran los melanocitos. El incremento de la incidencia del melanoma maligno en los últimos años y su estrecha relación con los factores individuales y ambientales, así como la importancia de un diagnóstico precoz son datos que justifican la enorme trascendencia de este tumor.

EPIDEMIOLOGÍA

- Incidencia y mortalidad.

El melanoma es una de las neoplasias que ha experimentado un incremento más importante ya que casi ha triplicado su incidencia en los últimos 40 años. La incidencia del melanoma en 1975 representaba el 1% de los tumores malignos, actualmente representa el 3% y en occidente se estima que su incidencia aumenta a un ritmo de un 4%-7% por año (8). Las tasas de incidencia y mortalidad del melanoma se incrementan en los individuos de raza blanca con más rapidez que en cualquier forma de cáncer, excepción hecha al cáncer de pulmón en la mujer en algunos países (9). Así pues, es uno de los diez tumores malignos más frecuentes en el mundo sobre todo en Australia, Nueva Zelanda, América y Europa del Norte; siendo por el contrario muy poco frecuente en África, Asia y Sudamérica.

En el mundo en globalidad las mujeres presentan en el año 2002 una tasa estándar ASRW=2,6 y ésta es algo mayor en los hombres ASRW=2,8 (7). La mayor incidencia se produce en los países desarrollados para ambos géneros (mujeres

ASRW=7,5 y hombres ASRW=8,3), sin embargo la distribución geográfica es algo diferente en hombres y en mujeres reflejando quizás patrones de comportamiento. La mayor incidencia en ambos géneros se presenta en Australia y Nueva Zelanda (tasa estándar mundial global 38 por 100.000 habitantes) seguida de Estados Unidos (tasa estándar mundial global de 16 por 100.000 habitantes) (7).

En Queensland (Australia), la ciudad del mundo en la que se ha registrado la mayor incidencia de melanoma, la tasa cruda de incidencia era de 16,4 casos por 100.000 habitantes en 1965, elevándose hasta 49,3 en 1987 (10). En Australia el riesgo de desarrollar un melanoma a lo largo de la vida se estima en uno de cada 25 para los hombres y uno de cada 34 para las mujeres (11). La incidencia ha disminuido para la mujer joven pero continua aumentando en el grupo de mayores (12). En Australia y Nueva Zelanda se estima que la tasa estándar mundial para mujeres es de 29,4 por 100.000 habitantes y para varones de 37,8 por 100.000 habitantes (7).

En Estados Unidos, se ha estimado en el año 2002 que el riesgo de desarrollar un melanoma a lo largo de la vida es de uno por cada 68 habitantes (13). En cuanto a la tasa de incidencia de melanoma en EEUU, la tasa estándar mundial se estima para varones en 16,4 por 100.000 habitantes y en 12,4 casos por 100.000 para mujeres (7). La incidencia en los Estados Unidos ha aumentado desde 4,5 por 100.000 habitantes en el año 1970 hasta 11,7 y 15,2 por 100.000 habitantes en los años 1987 y 1995. En el año 2002 la tasa cruda era de 21,4 por 100.000 habitantes en hombres y de 16 por 100.000 habitantes en mujeres.

En Europa, en el norte y oeste la tasa estándar para mujeres es de aproximadamente 10 por 100.000 habitantes siendo superior que para varones, Norte Europa (8,4 por 100.000 habitantes) y oeste de Europa (7,3 por 100.000 habitantes). En Europa se ha producido un gran aumento de la incidencia y mortalidad desde los años ochenta, se diagnostican cada año más de 50.000 nuevos casos de melanoma (26.100 varones y 33.300 mujeres) lo que representa el 1% de los cánceres. Es la octava neoplasia más frecuente diagnosticada en mujeres y la decimoséptima en varones. Aproximadamente 8.300 varones y 7.600 mujeres fallecen por esta enfermedad (7). El melanoma es uno de los más importantes cánceres en términos de “años potenciales de vida perdida” ya que se diagnostica en gente joven. Existen variaciones geográficas en la incidencia y mortalidad del melanoma en Europa. La mayor incidencia de melanoma se observa en el norte de Europa, invirtiendo el patrón normal de incidencia del melanoma que aumenta con la proximidad al ecuador (14). En Europa por tanto se

observa un gradiente norte-sur, así las mayores tasas de incidencia están en los países del norte con tasas estándares de 18,9 por 100.000 habitantes en mujeres en Finlandia y de 16 por 100.000 habitantes en Noruega en hombres para el año 2002 (7). En Islandia (tasa estándar mujer 18,9 por 100.000 habitantes), Dinamarca (tasa estándar mujer 14,2 por 100.000 habitantes) y Noruega (tasa estándar mujer 15,7 por 100.000 habitantes) son los países que presentan las mayores tasas en mujeres. En el Oeste de Europa, países como Suiza (tasa estándar mujer 15,4 por 100.000 habitantes), Austria (tasa estándar mujer 13,1 por 100.000 habitantes), Luxemburgo (tasa estándar mujer 12,2 por 100.000 habitantes) y Holanda (tasa estándar mujer 12,1 por 100.000 habitantes) que con la tasa estándar más alta encabezan la serie de países a destacar por su alta incidencia en mujeres. El sur de Europa es la región con las tasas más bajas, con tasas estándares de 5,5 por 100.000 habitantes en mujeres y 6,0 por 100.000 habitantes en hombres (15). El predominio de hombres en el Sur de Europa se produce sobre todo a expensas de Macedonia y Eslovenia. En Suiza la tasa cruda de incidencia está en torno a los 19,6 casos por 100.000 habitantes para varones y en 17,4 por 100.000 para mujeres en el año 2000 (16), en el Reino Unido se estima en 8 por 100.000 para varones y de 9,7 por 100.00 para mujeres (17). En España la tasa cruda de incidencia actual se mantiene entre 1,7 a 2,5 por 100.000 habitantes para varones y de 2 a 3,2 por 100.000 habitantes para mujeres (18). Análisis recientes en países de Europa con alta incidencia como en el Norte de Europa, muestran una tendencia a la estabilización de la incidencia y disminución de la mortalidad en las cohortes de adultos jóvenes, lo que puede indicar en el futuro una disminución global de la incidencia y mortalidad por este tumor.

En Finlandia se ha analizado recientemente la evolución de la incidencia de la enfermedad con los datos del registro poblacional de tumores, analizando datos de la incidencia del registro finlandés del cáncer desde 1953 hasta 2003 incluyendo 16.414 casos de melanoma, se comunica un aumento de 1,5 a 12,8 por 100.000 en hombres y de 1,8 a 10,4 por 100.000 en mujeres (19). Las tasas de incidencia mostraron un aumento constante a partir de 1953 hasta mediados de los años 80, después la tasa se estabiliza. Los aumentos relativos más altos de la incidencia se registraron en el tronco entre los hombres y en las piernas y las caderas entre mujeres. Dentro de la piel de la cabeza el melanoma del oído mostró el aumento relativo más alto entre hombres y mujeres. Solamente el melanoma de la piel de la cabeza mostró una incidencia exponencial de aumento específico a la edad.

En España publican datos en el *Cáncer Incidence in Five Continents Volumen VIII*, doce registros poblacionales de cáncer: Albacete, Asturias, País Vasco, Canarias, Cuenca, Girona, Granada, Mallorca, Murcia, Navarra y Tarragona (20). En todos los registros la incidencia es mayor en mujeres que en hombres. Las mayores tasas se observan en Girona y Granada, seguidas de Navarra, Mallorca, Murcia y Tarragona.

En los registros en los que existen series históricas, la incidencia ha aumentado en los últimos 20-30 años. Así Zaragoza presentaba en 1968-1973 una tasa estándar de 0,3 por 100.000 habitantes y en 1993-1997 de 3,3 por 100.000 habitantes, Navarra pasa de tener una tasa estándar en mujeres en el período 1973-1977 de 2,1 por 100.000 habitantes a 5,8 por 100.000 habitantes en el período 1993-1997 (21).

Si se analiza la incidencia por edad, las tasas de incidencia se duplican a partir de los 55 años tanto en hombres como en mujeres, pero es a partir de los 75 años que se observa el mayor incremento de la incidencia duplicándose la tasa específica cada 5 años para ambos géneros.

La tasa de mortalidad para melanoma no se ha incrementado al mismo ritmo que la tasa de incidencia. En 1950 la mortalidad del melanoma se situaba en torno al 50%, mientras que hoy en día la mortalidad se sitúa entre el 10 y 20% (22). Estos datos han sido atribuidos en parte al diagnóstico precoz por el gran número de campañas de prevención y la mayor sensibilización de la población.

En Estados Unidos el incremento en la mortalidad para melanoma se ha observado en varones mayores de 65 años, y se ha triplicado en el período comprendido entre 1969-1999 (23). En el mismo período la mortalidad para melanoma ha descendido ligeramente para varones y mujeres menores de 45 años (23). En Australia la mortalidad aumentó bruscamente entre los años 1945 y 1959 (incremento anual del 11,5% para varones y 8,9% para mujeres) y más lentamente entre 1960 y 1989 (incremento anual del 6,3% para varones y 2,9% en mujeres). Entre el período de 1985-1999 la tasa de mortalidad por melanoma en Australia se estimó en 4,8 por 100.000 en varones y de 5,0 por 100.000 para mujeres (24). En el Reino Unido entre los años 1971 y 1991 la tasa de mortalidad se incrementó un 130% para varones y un 28,6% para mujeres. Sin embargo el incremento de la mortalidad ha sido menor entre los años 1991-2001; 13% para varones (2,3 a 2,6 por 100.000) y 11,1% para mujeres (1,8 a 2 por 100.000) (25). En España se observó un incremento del riesgo de mortalidad entre los años 1975-1998 del 13 % entre varones y del 33% en mujeres (26).

Un reciente análisis de la mortalidad por melanoma en España desde 1975 hasta 2001 confirma que la mortalidad por este tumor aumentó dramáticamente desde mediados de los setenta hasta los noventa, año en que la tendencia se estabiliza siguiendo una tendencia similar al del resto de los países de Europa (27). La mortalidad en España por melanoma supone el 2% de todas las muertes con 390 muertes en hombres (tasa estándar de 1,8 por 100.000 habitantes) y 308 en mujeres (tasa estándar de 1,1 por 100.000 habitantes) (28). La muerte por melanoma en España ha venido aumentando progresivamente desde 1975, sin embargo esta tendencia al aumento no ha sido tan llamativa como el de la incidencia. En los años noventa igual que en otros países de Europa se observa una tendencia a la estabilización de la mortalidad, sobre todo en las cohortes de jóvenes. En razón de género en España el riesgo acumulado de mortalidad por melanoma en los últimos 50 años ha sido siempre superior en hombres que en mujeres y su incremento a lo largo de los años ha sido superior (29).

En Europa, en términos generales la mortalidad se ha incrementado un 12-15% cada 5 años, menos que la incidencia, que se ha incrementado entre un 4-7% anualmente (30) lo que sugiere una mejora de la supervivencia a largo plazo. Figuras 1 y 2.

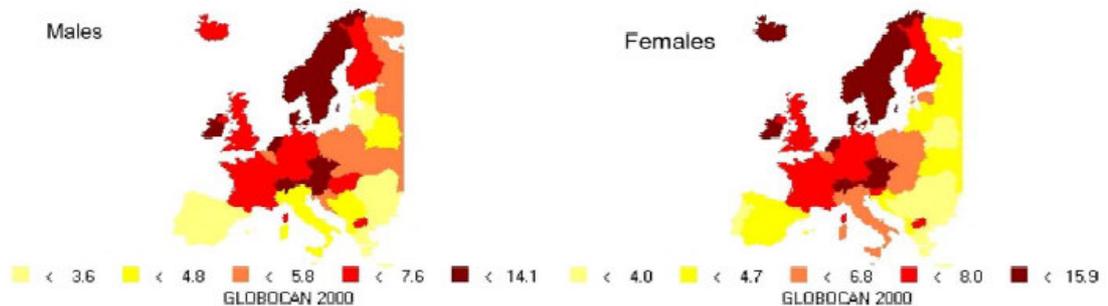


Figura 1. Incidencia de melanoma en Europa (Globocan).

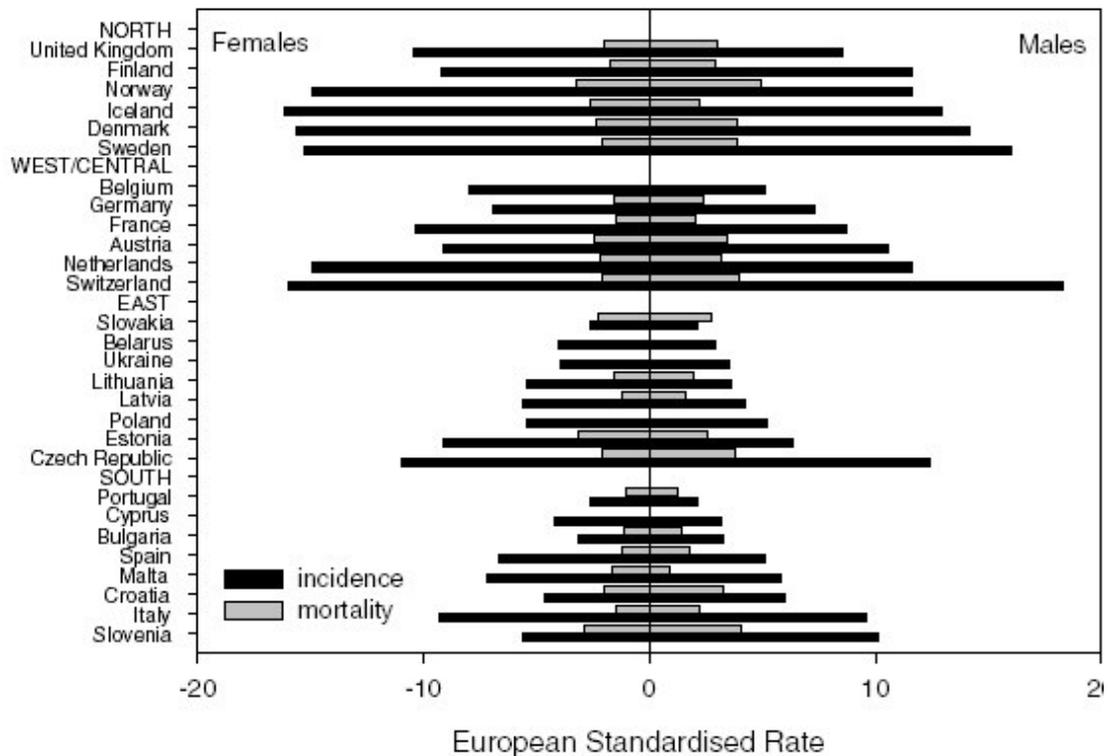


Figura 2. Incidencia y mortalidad del melanoma en Europa. Datos de 1996-1998. EUROCIM.

El melanoma se presenta sobre todo en adultos con una incidencia máxima entre los 40-60 años. Las tasas de incidencia siguen aumentando con la edad pero también se aprecia un aumento de la incidencia a edades más tempranas por lo que la edad media según algunos autores se situará entre los 30 y 35 años (31).

En cuanto a la localización anatómica existe un predominio en extremidades inferiores en mujeres, y en tronco y en extremidades superiores en varones. Sin embargo el mayor incremento de incidencia tanto en hombres como en mujeres es para el tronco.

- Factores de riesgo del melanoma.

Existen varios factores de riesgo; individuales (endógenos) y otros ambientales (exógenos) que aumentan en diversa medida la posibilidad de padecer un melanoma.

Factores individuales:

1) Predisposición genética.

El 5-10% de los pacientes que sufren melanoma tienen antecedentes familiares de esta enfermedad. Existen varios genes implicados en la aparición de melanomas familiares (32). Los aspectos moleculares de algunos de ellos han sido definidos.

El CDKN2A es un gen supresor tumoral que codifica la proteína p16, localizado en el cromosoma 9p21. Se encuentran mutaciones en este gen en 10-30% de los pacientes con melanoma con una historia familiar positiva de 2 o más miembros afectados. La función de este gen es controlar la entrada de las células en la fase G1 del ciclo celular y frenar o retrasar la entrada de células dañadas en el ciclo celular para permitir la reparación del DNA dañado (33, 34). Sin embargo se han encontrado casos de melanoma familiar que presentan alteraciones en el cromosoma 9 sin que se detecte la mutación del CDKN2A por lo que debe haber otros genes de susceptibilidad a melanoma en esta área. Existen variaciones geográficas en la penetrancia de la mutación del CDKN2A, observándose la mayor penetrancia en áreas de gran exposición a RUV, implicando una interacción entre el genotipo y el ambiente.

El CDK4 es un oncogen dominante que está localizado en el cromosoma 12q14, que está implicado en la regulación del ciclo celular. Se ha identificado esta mutación en menos del 1% de las familias afectas de melanoma.

El gen receptor de melanocortina 1 (MC1R) es otro gen candidato a la susceptibilidad de melanoma. Este gen es altamente polimórfico y ciertos polimorfismos están fuertemente asociados al fenotipo susceptible de melanoma como es tener el pelo de color rojo. Muchos pelirrojos tienen dos o más polimorfismos en el MC1R fenómeno no observado en individuos que no tienen el pelo rojo (35). Polimorfismos en el MC1R parecen estar asociado con un incremento del riesgo de melanoma (36) y puede también interactuar con mutaciones de CDKN2A (37).

El gen BRAF también se ha identificado como un oncogen en pacientes con melanoma cutáneo esporádico. BRAF codifica una cinasa que regula el crecimiento celular y la transformación maligna por la vía de la cinasa. Se han identificado mutaciones somáticas en BRAF en dos tercios de las muestras de melanoma (38) y en otros tipos de tumor. Pero además esta mutación también se ha detectado en nevus melanocíticos benignos, congénitos y displásicos indicando que esta mutación no es suficiente para ocasionar la transformación a melanoma (39).

También se ha demostrado que genes todavía sin identificar localizados en los cromosomas 1p36 (asociado a nevus displásico) y en 9p21 (asociado a melanoma y tumores gliales primarios) están implicados en la herencia del melanoma. Aunque se pueden encontrar alteraciones en varios genes y en su expresión, sólo un gen supresor el p16 aparece alterado constantemente en la mayoría de estudios presentando mutaciones y deleciones tanto en melanomas familiares como esporádicos (40).

2) Papel precursor de lesiones pigmentadas.

En cuanto a los nevus melanocíticos congénitos (NMC), no existe duda en relación a la capacidad de malignización de los NMC gigantes (>20 cm) (41). También algunos autores consideran los NMC medianos y pequeños como potenciales precursores de melanoma aunque existe controversia ya que no todos los estudios muestran un aumento de la incidencia de melanoma en estos nevus medianos o pequeños, por lo que hay autores que no apoyan una extirpación profiláctica (42, 43).

Respecto a los nevus melanocíticos adquiridos (NMA), su número se relaciona con el fototipo cutáneo y la exposición solar en la infancia y adolescencia, influyendo el número de quemaduras solares sufridas. El número elevado de NMA se considera un factor de riesgo elevado, y para algunos autores, representa el factor de riesgo más importante para desarrollar un melanoma (44).

Los nevus displásicos están estrechamente relacionados con el melanoma. El diagnóstico de nevus displásico requiere atipia arquitectural y citológica (45). La presencia de un nevus displásico está asociado con un incremento del riesgo en 4-8 veces de padecer melanoma (46). La presencia de 10 o más nevus displásicos incrementa el riesgo de melanoma 12 veces (47). La presencia de dos o más nevus displásicos en el propio paciente o en 2 o más miembros de una familia es considerado como Síndrome del Nevus Displásico (48). La incidencia de este síndrome se estima entre 5-10% de la población caucásica. Los pacientes que tienen este síndrome tienen un riesgo de 5 a 10 veces más de padecer melanoma; y aquellos que además tienen en la familia 2 o más miembros con melanoma, desarrollarán un melanoma casi con un 100% de probabilidad (49). Existe una clasificación para el paciente con Síndrome de Nevus Displásico, establecida en 1984 por la conferencia consenso del National Institute of Health (50, 35) que divide a estos pacientes en cuatro categorías de la A a la D en base a antecedentes personales y familiares. La utilidad de esta clasificación se basa en que el riesgo de melanoma en individuos en la categoría A o B se multiplica por 90, mientras

que en los pacientes en la categoría D se multiplica por 400-500 (51). Categoría A; pacientes que presentan múltiples nevos displásicos pero que no tienen historia personal o familiar de melanoma ni historia familiar de nevos displásicos. B; pacientes con múltiples nevos displásicos pero sin antecedentes personales ni familiares de melanoma, pero con historia familiar de nevos displásicos. C; pacientes con múltiples nevos displásicos con antecedentes personales de melanoma pero sin antecedentes familiares de melanoma ni de nevos displásicos. D; Pacientes con múltiples nevos displásicos, con antecedentes personales y familiares de melanoma y antecedentes familiares de nevos displásicos. En el año 1992 la conferencia consenso de National Institute of Health propone sustituir el término de nevus displásico por el de nevus con atipia arquitectural y citológica (52). El 92% de los melanomas que aparecen en pacientes con Síndrome del Nevus Displásico presentan evidencia de un nevus displásico precursor, mientras que los nevos displásicos son sólo precursores en un 19% de todos los melanomas no familiares. Aproximadamente el 95% de los melanomas que surgen sobre nevos displásicos son melanomas de extensión superficial (45). Hay evidencia de que el nevus displásico está en un espectro entre las lesiones benignas y el melanoma (53). Se cree que el nevus displásico puede ser una manifestación pleiotrópica de genes de susceptibilidad a melanoma especialmente aquellos en 1p y 9p (54). Existen pérdidas alélicas similares en el nevus displásico y en el melanoma (55), además se han encontrado anomalías similares en el DNA de los nevos displásicos y en el melanoma de extensión superficial (45). En cuanto a las características clínicas de los nevos displásicos, son nevos grandes, mayores de 6 mm, bordes irregulares, con pigmentación que varía desde marrón oscuro al negro y a veces son lesiones más eritematosas, con zonas de hiperpigmentación. Pueden ser planos o a veces algo sobreelevados. Los pacientes con síndrome del nevus displásico desarrollan múltiples de estos nevos y aparecen localizados en zonas cubiertas como el cuero cabelludo, mamas, tronco y extremidades inferiores, a diferencia de los nevos adquiridos banales que suelen respetar el cuero cabelludo y el área bajo el cinturón.

3) Fototipo.

Respecto al fototipo cutáneo, existen fototipos asociados a una mayor predisposición a padecer melanoma y corresponde a personas que toleran mal el sol, se queman con facilidad y se broncean con dificultad (Fototipo I y II). Fenotípicamente se trata de pacientes caucásicos de piel blanca, ojos claros y pelo rubio o pelirrojo.

Factores ambientales:

La radiación ultravioleta es considerada como el principal factor desencadenante conocido para el desarrollo de melanomas en una población genéticamente predispuesta. Así la incidencia del melanoma está inversamente relacionada con la latitud de residencia (56).

Diversos estudios analíticos muestran que la asociación entre la exposición a la luz ultravioleta y el riesgo de melanoma es compleja. En una revisión de 29 estudios realizada por Elwood y Jonpson (1997), mostraron como contrariamente a lo que ocurre con el carcinoma epidermoide de piel, que se desarrolla sobre áreas de exposición solar crónica y está influido por la exposición solar acumulada, el melanoma está mínimamente relacionado con la exposición solar total (57). Se ha visto que está asociado con la exposición solar intermitente en relación a actividades lúdico-recreativas, en pieles no aclimatadas al sol y esto se refleja en la asociación positiva con quemaduras solares a todas las edades y especialmente durante la infancia (58, 59). Aunque hay algunos estudios que sugieren que la exposición solar continua eleva el riesgo de melanoma al doble (18). La exposición solar durante la infancia y la adolescencia parece ser un factor de riesgo muy importante para padecer melanoma (60, 61). La asociación de 5 o más quemaduras solares severas antes de los 15 años aumenta la incidencia de melanoma 2,7 veces (58), aunque algunos estudios no muestran diferencias en el riesgo de quemaduras entre menores de 15 años y mayores (51). Parece ser que algunos pasos importantes para la transformación en humanos de los melanocitos en melanocitos malignos tienen lugar en etapas tempranas de la vida. Se ha visto en diferentes estudios epidemiológicos que la exposición solar en la infancia aumenta el riesgo de melanoma, así estudios en inmigrantes indican un incremento del riesgo de melanoma en aquellos que emigran a zonas soleadas antes de los 10 años y una disminución del riesgo si emigran a edades más tardías. Individuos que residen en zonas próximas al ecuador o próximas a la costa durante la infancia o la adolescencia tienen un riesgo incrementado de padecer melanoma cuando se compara con aquellos que viven en zonas alejadas al ecuador o no han estado nunca en la costa (56). Sin embargo no está bien establecida la dosis de radiación UV que incrementa el riesgo de melanoma, ni la longitud de onda que más probablemente la produce. Algunos estudios sugieren que la disminución de la capa de ozono (capa que filtra RUV) en un 1% lleva a un incremento de la incidencia de melanoma del 0,6% (62).

En cuanto al uso de fuentes de radiación UV artificial, varios estudios han sugerido el papel de éstas como un factor de riesgo significativo en el desarrollo de melanoma, de la radiación UVA de onda larga (63, 50), aunque existen factores de confusión en estos estudios.

2.2 CLÍNICA Y FORMAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS

Existen varias formas clínico-patológicas de melanoma: el melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma sobre léntigo maligno y el melanoma lentiginoso acral. Aparte del melanoma nodular, que habitualmente presenta una fase de crecimiento vertical, en los otros tres tipos, inicialmente se produce un crecimiento centrífugo (fase de crecimiento radial) afectando sólo a la epidermis. Posteriormente, puede comenzar la fase crecimiento vertical que hace que las células tumorales invadan progresivamente la dermis y/o el tejido subyacente. Este crecimiento se mide histológicamente por los índices de Clark y Breslow. Mientras que en la fase de crecimiento radial el tratamiento quirúrgico es curativo, en la fase de crecimiento vertical existe posibilidad de metástasis locales, vía linfática o hemática, que disminuyen el porcentaje de curaciones.

El melanoma de extensión superficial es la forma más frecuente de melanoma que representa el 70% de los melanomas cutáneos en la raza blanca (64, 65). Aparece en torno a la 4^a-5^a década de la vida. Un 40% surge sobre nevus displásicos y el 60% restante aparece de novo. Se localiza sobre todo en extremidades inferiores en mujeres y en espalda en varones. Suele asociarse a un elevado número de nevus melanocíticos (66). Clínicamente se caracteriza en su fase inicial por una lesión de pigmentación heterogénea, bordes irregulares. A medida que se desarrolla la fase de crecimiento vertical se forman uno a más nódulos que pueden erosionarse y sangrar posteriormente. Las metástasis se originan por diseminación linfática y hemática; las primeras suelen ser más precoces (65). Su agresividad es menor que en las formas clínicas lentiginosas acrales y nodulares (67).

El melanoma nodular representa el 10-15% de los melanomas, siendo en su frecuencia la segunda forma clínica. Se presenta en torno a la 5^a-6^a década de la vida y sobre todo en varones. Aparece habitualmente de novo sobre la piel normal, sin fase de crecimiento radial preexistente aunque también puede asociarse a nevus previos (68). Se trata de lesiones pápulo-nodulares, polipoides, a veces pediculadas y ulceradas. Se puede localizar en cualquier lugar anatómico pero aparece sobre todo en el tronco. A

veces su presentación como lesiones no pigmentadas y que a menudo no cumplen la regla ABCD, ya que en muchas ocasiones no existe asimetría, la coloración es uniforme y los bordes son regulares, puede favorecer su confusión con tumores benignos o lesiones inflamatorias y retrasar el diagnóstico (65). Es un tumor de muy alta agresividad, que origina metástasis linfáticas y hemáticas con frecuencia similar al melanoma lentiginoso acral y menor que las formas léntigo maligno melanoma y melanoma de extensión superficial (67).

El melanoma sobre léntigo maligno supone un 5-15% del total de los casos de melanoma, afecta típicamente a personas en la 7ª y 8ª década de la vida, en la cara y sobre una piel con importante daño actínico (66). La fase de crecimiento radial en esta neoplasia se caracteriza por su larga duración, de 5 a 15 años (léntigo maligno o melanosis precancerosa de Dubreuilh) en comparación con el melanoma de extensión superficial en la que es más corta. Se localiza sobre todo a nivel de la cara, pero puede aparecer en localizaciones extrafaciales como las manos o las piernas. Clínicamente se inicia como una lesión macular, pigmentada, heterocrómica, de bordes irregulares. Con el tiempo aparecen nódulos indicando la fase de crecimiento vertical. El riesgo de transformación de un léntigo maligno en un léntigo maligno melanoma es variable y según las series oscila entre un 2,2% hasta 30%. La diseminación más común es la linfática. No obstante una vez que se ha desarrollado la fase de crecimiento vertical, el pronóstico es similar al del melanoma de extensión superficial pero mejor que en las formas lentiginosa y nodular (65).

El melanoma lentiginoso acral es el menos frecuente de los melanomas en la raza blanca, representando un 2-8% de los melanomas, pero es el más frecuente en personas de raza negra o asiática representando el 50% (65). Existe menos asociación que para otros tipos de melanoma respecto de nevus displásicos, exposición solar crónica y quemaduras solares (69). Las localizaciones más frecuentes son las palmas, plantas, región subungueal y mucosas. Aparece en torno a la 6ª y 7ª década de la vida. Se manifiesta como grandes áreas maculares pigmentadas alrededor del tumor invasivo. A nivel del lecho ungueal se manifiesta como una lesión hiperpigmentada, sobre todo en la porción proximal y, posteriormente además de bandas de hiperpigmentación a nivel de la lámina ungueal (melanoniquia estriada), puede desarrollarse distrofia ungueal con rotura y presencia de masas exofíticas vegetantes. La pigmentación de la piel circundante de la uña y la cutícula se denomina signo de Hutchinson. Aunque se ha postulado que su mayor agresividad vendría dada por una fase de crecimiento radial

más corta que en el léntigo maligno melanoma y en el melanoma de extensión superficial, es posible que ésta se infravalore por la dificultad de visualización de algunos de estos tumores y el retraso en el diagnóstico. Su comportamiento suele ser más agresivo que en los tipos léntigo maligno melanoma y melanoma de extensión superficial pero similar al melanoma nodular con diseminación linfática y hemática (67).

2.3 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de melanoma se basa en el reconocimiento de las características clínicas de las formas de melanoma, es decir la observación de una lesión pigmentada, asimétrica, de bordes irregulares y coloración abigarrada. La utilización sistemática de los criterios clínicos resumidos en el acróstico ABCD (A: asimetría; B: bordes irregulares; C: coloración heterogénea; D: diámetro mayor de 6 mm) es útil para discriminar entre las lesiones benignas y aquellas en las que existe un grado de sospecha. Cuando existen nevus previos, la observación de cambios en los mismos debe alertar sobre la existencia de un melanoma, cambio de tamaño, forma y color. Los cambios iniciales son la presencia de cambio de coloración, prurito, aumento de tamaño y desarrollo de satélites. En lesiones más evolucionadas puede observarse la presencia de hemorragia y ulceración.

Sin embargo un melanoma puede presentarse como una lesión no pigmentada (melanoma amelanótico) y no cumplir uno, varios o todos los puntos de la regla ABCD, por lo que en un amplio sentido debería considerarse su diagnóstico ante toda tumoración de naturaleza no filiada. Recientemente se ha sugerido ampliar el acróstico ABCD a ABCDE, añadiendo la E por evolving, cuya correcta traducción sería transformación y hace referencia a los cambios de tamaño, la forma o el color, los síntomas o la superficie (70).

Con un adecuado nivel de entrenamiento, la exploración visual, unida cuando procede a la dermatoscopia tiene un alto valor predictivo negativo (superior a 99,5%), es decir un mínimo número de melanomas no serán sospechados y seleccionados para estudio histopatológico (71). Cuando existe la sospecha clínica de que una lesión cutánea puede ser un melanoma, la técnica de diagnóstico recomendada es la realización del estudio histológico mediante la práctica de una extirpación biopsia incluyendo toda la lesión, con un estrecho margen de piel sana.

2.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Lesiones melanocíticas y no melanocíticas pueden simular un melanoma, tanto clínica como histológicamente. Las lesiones que simulan un melanoma pueden ser: melanocíticas (nevus azul, léntigo simple, nevus en vulva), epidérmicas (queratosis seborreica, carcinoma basocelular pigmentado) y vasculares (granuloma piogénico, hemangiomas). Últimamente se han desarrollado diversos sistemas tecnológicos que sirven para mejorar la eficacia en el diagnóstico clínico, entre estos sistemas destacan la microscopia de epiluminiscencia (72) y el análisis digital computorizado. Con la utilización adecuada de ambos sistemas puede mejorarse el diagnóstico clínico de las lesiones melanocíticas. Sin embargo a pesar de la utilidad de estas técnicas, el diagnóstico siempre deberá ser confirmado mediante la realización de una biopsia y el estudio histológico.

2.5 DERMATOSCOPIA EN EL DIAGNÓSTICO DEL MELANOMA MALIGNO

La dermatoscopia es una técnica diagnóstica no invasiva que permite observar estructuras de la epidermis y de la dermis mediante un sistema óptico de amplificación de la imagen y un sistema de iluminación que permite superar la distorsión producida por la reflexión y la refracción de la superficie cutánea mostrando así los patrones de pigmento y vascularización invisibles al ojo desnudo. El instrumental que se emplea actualmente para realizar la exploración dermatoscópica lo componen el dermatoscopio manual, el esteromicroscopio quirúrgico binocular y portátil y los equipos de dermatoscopia digital (73). La utilidad de la dermatoscopia en el diagnóstico del melanoma es incuestionable, pero también ha demostrado que mejora la precisión diagnóstica de otros tumores cutáneos, como otras lesiones melanocíticas (53-93% en nevus de spitz pigmentados y 73-83% en nevus juntales) y de lesiones no melanocíticas (62-77% en queratosis seborreicas; 58-84% en carcinomas basocelulares y 83-100% en angiomas) (74).

En el año 2001, se publicaron los primeros resultados de un meta-análisis sobre la técnica de la dermatoscopia, en la que demuestran el aumento de eficacia en el diagnóstico respecto al examen clínico (75). En un meta-análisis más reciente sobre 22 estudios, en el que se valoraban más de 9.000 lesiones pigmentadas, se concluye un aumento del 35% en su precisión diagnóstica con respecto a la valoración clínica a ojo desnudo, con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 79% (76). En caso de tumores que requieren un diagnóstico previo a la extirpación completa como es el caso

de lesiones extensas o en localizaciones complejas, se requiere una biopsia parcial concluyente. La dermatoscopia también puede ayudar en la selección del lugar idóneo para la realización de una biopsia incisional en un tumor heterogéneo y de gran tamaño, como en el caso del léntigo maligno o melanoma lentiginoso acral. Además determinadas estructuras dermatoscópicas permiten una estimación aproximada del grosor tumoral y podrían en un futuro ser de ayuda en el establecimiento de los márgenes quirúrgicos en la extirpación del melanoma (77).

2.6 HISTOPATOLOGÍA

El estudio histológico del melanoma muestra en la fase inicial una proliferación de melanocitos atípicos limitada a la epidermis (in situ), con presencia de melanocitos en todos los niveles epidérmicos. Los melanocitos atípicos se disponen individualmente y en nidos de tamaño y forma heterogénea. A medida que la lesión progresa puede existir afectación en dermis observándose células tumorales sueltas y en nódulos de tamaño y forma variable. Las células del melanoma son de morfología variable, cuboidales o fusiformes y suelen mostrar ausencia de maduración nuclear (reducción del tamaño nuclear en profundidad) así como mitosis y necrosis celular. El melanoma se acompaña de una respuesta inflamatoria con presencia de un infiltrado inflamatorio de predominio linfo-histiocitario, que puede ser variable en su distribución e intensidad. Otro hallazgo histológico característico del melanoma es la observación de fenómenos de regresión histológica, que consiste en la presencia de un denso infiltrado inflamatorio con presencia de melanófagos y áreas variables de fibrosis dérmica. La regresión histológica se correlaciona con la presencia clínica de áreas “claras” en las lesiones de melanoma.

Existen algunas variantes histológicas de melanoma como son la desmoplásica, la mixoide, nevoide y spitzoide.

La desmoplásica es una variante clínico-patológica de melanoma que generalmente asienta en la piel de la cabeza y el cuello de pacientes con un intenso daño actínico crónico. Con frecuencia la lesión muestra poco o ningún grado de hiperpigmentación, lo que también dificulta la sospecha de melanoma desde el punto de vista clínico. Histológicamente se caracteriza por la presencia de fascículos de células fusiformes que infiltran difusamente la dermis en todo su espesor, alcanzando con frecuencia al tejido celular subcutáneo. A pequeño aumento estos fascículos de células fusiformes se entremezclan con fibras de colágeno neoformado, por lo que es fácil

confundir la lesión con una cicatriz reciente, un dermatofibroma o una lesión de estirpe fibroblástica o miofibroblástica. La escasez o ausencia de melanina también contribuyen a otorgar una apariencia fibrohistiocítica. Desde el punto de vista citológico, los melanocitos neoplásicos del melanoma desmoplásico recuerdan a fibroblastos de núcleo alargado y escaso citoplasma y sólo focalmente es posible encontrar células de núcleo grande, hipercromático o pleomorfo. Las mitosis son escasas o inexistentes. La dificultad para establecer el diagnóstico histopatológico de melanoma desmoplásico se debe también al hecho, de que con frecuencia los hallazgos de melanoma in situ a nivel de la unión dermo-epidérmica son muy sutiles y solo están presentes focalmente (78,79).

La variante mixoide es una neoplasia constituida por células fusiformes y estrelladas inmersas en un estroma mixoide. Focalmente se pueden observar núcleos hipercromáticos, pleomórficos y figuras de mitosis. En las lesiones primarias, la presencia de melanoma in situ en la unión dermo-epidérmica permitirá sospechar el diagnóstico, pero en lesiones metastásicas casi siempre se piensa en un tumor mixoide de estirpe mesenquimal y el diagnóstico correcto sólo se revela tras el estudio inmunohistoquímico.

El melanoma nevoide es otra forma histológica de difícil diagnóstico, ya que las características arquitecturales y citológicas recuerdan a la de los nevus melanocíticos compuesto o intradérmicos. Los criterios que se requieren para establecer el diagnóstico de melanoma nevoide son: 1. Ausencia de componente juntural o escasez del mismo. 2. Monomorfismo de los melanocitos neoplásicos. 3. Arquitectura nevoide de la lesión: simetría relativa, buena definición lateral, tendencia de los melanocitos neoplásicos a formar nidos o tecas y poca o nula respuesta inflamatoria en la base de la lesión (79, 80).

La variante spitzoide, es una variante de melanoma nevoide que simula un nevus de Spitz. Esta semejanza puede ser desde el punto de vista arquitectural, citológico o de ambos a la vez. Estos melanomas spitzoides muestran una arquitectura general muy similar a la del nevus de Spitz, ya que se trata de lesiones bien delimitadas y cubiertas por una epidermis hiperplásica. Los melanocitos neoplásicos son fusiformes y/o epitelioides, de núcleo grande, pleomórfico y con nucleolo prominente. Generalmente estos melanomas spitzoides son lesiones asimétricas y están peor delimitadas que los nevus de Spitz, con melanocitos aislados salpicando capas altas de la epidermis que se extienden por los márgenes laterales de la lesión y con tendencia a la confluencia en los

nidos de melanocitos a medida que penetran en la dermis. Los melanocitos del melanoma spitzoide no muestran maduración de superficie a profundidad y generalmente, un estudio detenido permite descubrir mitosis entre las células neoplásicas.

Existen otras variantes histológicas menos frecuentes como el melanoma de células balonizadas, el melanoma de células en anillo de sello y el melanoma de células pequeñas.

Existen datos histológicos que son importantes de cara a conocer el pronóstico de un melanoma entre los que se incluyen el grosor en milímetros del tumor (índice de Breslow) (81), el nivel de invasión de Clark (82), la presencia de ulceración, el número de mitosis y la presencia de satelitosis e invasión vascular (83). La importante vascularización en la base del tumor también se considera un factor pronóstico (84). La regresión alrededor del melanoma primario se considera un signo de disputado valor pronóstico, ya que han observado melanomas primarios delgados con datos de regresión y con supervivencias menores a los 5 años que las esperadas (85), aunque hay estudios que no corroboran esta afirmación (86, 87).

2.7 ESTADIAJE DEL MELANOMA CUTÁNEO

El American Joint Committee on Cancer (AJCC) utiliza un sistema de clasificación basado en el estudio del TNM (tumor-node-metastasis), tabla 1, que mediante la utilización de datos clínicos e histológicos con relación a las características del tumor (espesor y presencia o no de ulceración), presencia y número de ganglios linfáticos afectos, y las características de éstos (micrometástasis o macrometástasis), y la presencia o no de metástasis a distancia, permite clasificar a los melanomas en los estadios clínicos, tabla 2, dividiendo a los pacientes en los que tiene la enfermedad localizada (Estadios I y II), con enfermedad ganglionar y regional (Estadio III) y con metástasis a distancia (Estadio IV). Estos estadios orientan hacia el pronóstico de los melanomas (91).

TABLA 1. Clasificación TNM del Melanoma

Clasificación T	Grosor	Ulceración tumoral
T1	≤ 1.0 mm	a: Sin ulceración y nivel II/III b: Con ulceración o nivel IV/V
T2	1.01-2.0 mm	a: Sin ulceración b: Con ulceración
T3	2.01-4.0 mm	a: Sin ulceración b: Con ulceración
T4	> 4.0 mm	a: Sin ulceración b: Con ulceración

Clasificación N	Nº de ganglios	Masa ganglionar metastásica
N1	1 ganglio	a: micrometástasis b: macrometástasis
N2	2-3 ganglios	a: micrometástasis b: macrometástasis c: metástasis en tránsito/ satelitis sin metástasis ganglionar
N3	4 o más ganglios metastáticos, o ganglios principales, o metástasis en tránsito/ satelitis con metástasis ganglionar.	

Clasificación M	Localización	LDH Sérica
M1a	Cutánea, subcutánea o ganglionares.	Normal
M1b	Metástasis Pulmonares	Normal
M1c	Otras Metástasis viscerales Cualquier metástasis a distancia	Normal Elevada

Las micrometástasis se diagnostican tras biopsia de ganglio centinela o linfadenectomía electiva y las macrometástasis se definen como ganglios clínicamente palpables confirmados por linfadenectomía terapéutica.

TABLA 2.

Estadíaie Clínicu				Estadíaie Patolúgicu			
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	Cualq. T	N1-N3	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
				IIIC	T1-4a/b	N2c	M0
					T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					Cualq. T	N3	M0
IV	Cualq. T	Cualq. N	M1	IV	Cualq. T	Cualq. N	pM1

- a. El estadíaie clínicu incluye el microestadíaie del melanoma primario y la evaluaci3n clínicu y radiol3gicu de metástasis.
- b. El estadíaie patol3gicu incluye el microestadíaie del melanoma primario y la informaci3n patol3gicu de los ganglios linfáticos regionales despu3s de linfadenectomía parcial o completa.

2.8 FACTORES PRONÓSTICOS

Factores pronóstico en Estadio I y II.

- Índice de Breslow, grosor medido en milímetros desde la capa granulosa al punto más profundo de invasión en la dermis. Es el principal factor pronóstico en estadio localizado. La única situación en la que el nivel de Clark es más importante que el índice de Breslow es en aquellos melanomas delgados menores de 1 mm de Breslow, si el nivel de Clark es IV o V (tienen peor pronóstico) (88, 89).
- Ulceración, es el segundo factor predictor de pronóstico en estadios localizados. Se define histológicamente como falta de epidermis intacta sobre la lesión (90).

Factores pronósticos en Estadio III.

- Número de metástasis ganglionares; a mayor número de metástasis peor pronóstico (90).
- Carga tumoral (micrometástasis vs macrometástasis); las micrometástasis son metástasis ocultas diagnosticadas tras la realización del ganglio centinela y las macrometástasis son ganglios clínicamente aparentes que presentan metástasis desde el punto de vista histológico. Los pacientes con macrometástasis tienen menor supervivencia que los que presentan micrometástasis (91).
- La presencia de satelitosis o metástasis en tránsito se considera otro factor pronóstico equivalente a la afectación ganglionar. La satelitosis se define como la presencia de un tumor mayor o igual a 0,05 mm en la misma muestra histológica que el tumor primario pero separado de éste. Las metástasis en tránsito se definen como la presencia de lesiones a partir de 3 cm del tumor primario pero sin haber llegado a los ganglios linfáticos (90).

Factores pronósticos en Estadio IV.

- Localización de la metástasis (visceral vs no visceral). Mejor pronóstico para las localizadas en piel, tejido subcutáneo y ganglios linfáticos frente a localización visceral (91, 92).
- Las metástasis localizadas en el pulmón tienen mejor pronóstico que en otras vísceras (91, 92).
- LDH (90): elevación en la enfermedad metastásica.

Otros factores pronósticos:

- El nivel de Clark de invasión dérmica es menos significativo que el índice de Breslow para predecir el pronóstico, salvo para melanomas menores de 1 mm con nivel de Clark IV o V. Clark definió 5 niveles anatómicos de invasión: el nivel I corresponde a los tumores puramente epidérmicos; el nivel II indica que la tumoración atraviesa la unión dermo epidérmica hasta la dermis papilar, el nivel III describe las tumoraciones que ocupan toda la dermis papilar expandiéndola, el nivel IV indica que la tumoración alcanza la dermis reticular y el nivel V indica que la tumoración invade el tejido graso subcutáneo (82).
- Localización anatómica: los localizados en cuero cabelludo, zona superior de espalda y zonas acras tienen peor pronóstico (91, 93, 94).
- Sexo: mejor en mujeres (95), aunque hay otros estudios que no encuentran diferencias.
- Edad (a mayor edad peor pronóstico) (91, 96).
- Índice mitótico (medido como número de mitosis por mm^2 en el componente dérmico del melanoma, alto índice peor pronóstico) (97, 98).
- Respuesta inflamatoria del tumor: infiltrado de linfocitos en el tumor se considera un factor pronóstico favorable en la enfermedad localizada (99), aunque otros estudios no han encontrado que esta respuesta afecte de manera favorable al pronóstico (100, 101).
- Regresión: se define como la ausencia de células tumorales y la presencia de fibrosis en la dermis papilar, proliferación vascular, linfocitos dispersos y melanófagos. En algunos estudios se considera un dato de peor pronóstico (85), aunque hay estudios que no corroboran esta afirmación (86, 87).
- Invasión vascular: está por determinar si es un indicador de pronóstico. Se ha encontrado en diversos estudios como factor de mal pronóstico (102, 103), mientras que en otros no (104).
- Se está investigando la utilización de marcadores que tengan utilidad pronóstica en el estudio de enfermos con melanoma como la determinación de la enzima de tirosinasa en ganglios linfáticos o sangre, para detectar la presencia de tumor en los ganglios o de enfermedad diseminada. En general, la determinación de ARNm de tirosinasa en sangre en pacientes diagnosticados de melanoma implica un peor pronóstico (105).

- La determinación de la proteína S 100 también se considera un marcador pronóstico en los ensayos clínicos realizados, observándose que los pacientes con niveles superiores a 0,2 microgramos/l tienen mayor riesgo de recurrencia del melanoma en pacientes en estadio IIb-III (106).

2.9 TRATAMIENTO

El diagnóstico precoz es esencial para la curación del melanoma. La extirpación del melanoma cuando éste está limitado a la epidermis y no sobrepasa la membrana basal supone una supervivencia del 100%. Cuando el melanoma rompe la membrana basal e inicia su fase de crecimiento vertical el pronóstico empeora y debe realizarse un tratamiento del tumor primario, de la afectación ganglionar y de las metástasis si existen.

Biopsia.

A todos los pacientes en los que se sospeche un melanoma se recomienda la exéresis completa de la lesión con un margen estrecho de 1-2 mm de piel sana. Esto permite al patólogo confirmar el diagnóstico y determinar el grosor del tumor o índice de Breslow. No se debe practicar de rutina biopsias mediante punch por el riesgo de determinar de manera errónea el grosor tumoral y por el teórico riesgo de desplazar células a zonas profundas de la dermis. El cirujano debe marcar con precisión los márgenes clínicos ya que son los que se deben utilizar para decisiones futuras y no los márgenes histológicos debido a que las muestras encogen un 20-30% durante la fijación.

Tratamiento quirúrgico definitivo del melanoma primario.

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de melanoma primario y se ha establecido el nivel de invasión (índice de Breslow) se puede planificar la extirpación definitiva. Diferentes ensayos controlados randomizados han determinado que los márgenes de resección apropiados deben estar en relación con el grosor tumoral (107, 108). Para el melanoma in situ se han establecido márgenes de 0,5-1 cm alrededor de la lesión visible o de la cicatriz de biopsia (109). Para melanomas menores o iguales a 1 mm de Breslow se recomiendan márgenes de 1 cm (107, 110). Para melanomas de 1-2 mm de Breslow se recomiendan márgenes de 2 cm si es posible. Esta recomendación viene de dos ensayos que mostraron que los márgenes de 2 cm y 5 cm en melanomas

menores o iguales a 2 mm de Breslow eran equivalentes (111,112). Para tumores de 2-4 mm de grosor se han establecido márgenes de 2 cm (US Intergroup Melanoma Surgical Trial) (113). Para tumores mayores de 4 mm de Breslow, aunque están asociados a un alto riesgo de desarrollar metástasis ganglionares y a distancia, no se ha demostrado que unos márgenes quirúrgicos amplios supongan un beneficio en cuanto a la recidiva local o a la supervivencia, por lo que se recomiendan márgenes de 2 cm (114). Sin embargo, el United Kingdom Melanoma Study Group recomienda márgenes de 3 cm para tumores gruesos (108), aunque no se haya establecido superioridad sobre el margen de 2 cm.

Biopsia del ganglio centinela.

La presencia o no de metástasis linfáticas regionales en los pacientes con melanoma tiene un valor pronóstico en relación a la supervivencia. Si existen metástasis linfáticas, la supervivencia a los 5 años se reduce a un 30-50%. En los pacientes con riesgo de desarrollar metástasis linfáticas, pero sin evidencia clínica de afectación ganglionar, se ha practicado durante mucho tiempo el vaciamiento ganglionar de la cadena linfática regional con el objetivo de extirpar las metástasis ganglionares presentes pero clínicamente ocultas, lo que se conoce como disección ganglionar electiva (DGE). Se ha visto que es una técnica con una elevada morbilidad y no ha demostrado una clara mejoría de la supervivencia en los pacientes tratados (115, 116).

Actualmente, se ha desarrollado una técnica que permite diferenciar aquellos pacientes con afectación ganglionar clínicamente oculta y los pacientes sin metástasis linfática, que se conoce como Biopsia del Ganglio Centinela (BGC). Esta técnica fue desarrollada por Morton y colaboradores en 1990 y se basa en el concepto de que un ganglio denominado ganglio centinela, sería el primer ganglio en recibir el drenaje linfático de un tumor y sería el primero en mostrar metástasis. A través de la utilización de colorantes o de isótopos inyectados en la zona del tumor original, se puede localizar dicho ganglio y estudiarlo histológicamente (mediante técnicas convencionales de hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica), lo que permite identificar aquellos pacientes en los que existen metástasis linfáticas clínicamente ocultas. La biopsia del ganglio centinela requiere de un equipo multidisciplinar formado por cirujanos, médicos nucleares y patólogos. En manos expertas se identifican un 95% de los ganglios centinelas con menos de un 5% de falsos negativos.

El estudio histológico del ganglio con hematoxilina eosina sólo detecta un 12% de los ganglios positivos (117), por lo que se precisa de técnicas de inmunohistoquímica (S100, HMB-45, MART-1, tirosinasa, MBI 1 (anti K67)) (118). En el ganglio centinela se pueden detectar depósitos benignos de células melanocíticas pero normalmente los depósitos de células melanocíticas indican metástasis (119). Estudios recientes sugieren que la cantidad y el patrón de depósitos metastásicos en el ganglio centinela (moléculas de RNA mensajero de la tirosinasa, células sueltas, grupos de células, micrometástasis o macrometástasis) (120, 121) así como la función de células inmune en los ganglios puede tener significado pronóstico (122).

La posibilidad de tener un ganglio centinela positivo aumenta con el grosor del tumor, así en tumores menores de 0,8 mm el porcentaje es de 1%, en tumores de 0,8-1,55 mm es del 8%, de 1,5-4 mm es del 23% y en tumores mayores de 4 mm es del 36% (123). Muchos estudios han demostrado una fuerte correlación negativa entre la presencia de metástasis en el ganglio centinela y la supervivencia. Actualmente, la biopsia del ganglio centinela es el parámetro más importante para el estadiaje y el pronóstico. Además, se considera un procedimiento mínimamente invasivo que aporta información pronóstica e identifica a los candidatos para tratamiento adyuvante. Sin embargo algunos críticos argumentan que la biopsia del ganglio centinela no ha demostrado mejora en la supervivencia y que el interferón alfa 2b no se ha demostrado efectivo para la enfermedad ganglionar microscópica.

Actualmente las indicaciones para la realización del ganglio centinela es en aquellos pacientes con melanomas de grosor mayor o igual a 1 mm o aquellos menores de 1 mm de grosor, pero ulcerados o con nivel de Clark IV o V.

En aquellos en los que se identifique metástasis en el ganglio centinela se completará la disección ganglionar. Por tanto la BGC no sólo aporta información del estado de los ganglios y permite la estadificación, sino que aporta información pronóstica y permite tomar decisiones terapéuticas futuras (124).

Tratamiento de los ganglios clínicamente afectados.

En los pacientes en los que clínicamente se detecten ganglios palpables, la posibilidad de que exista afectación metastásica es muy grande. Normalmente se obtiene la confirmación histológica mediante aspirado con aguja fina y una vez confirmado se realiza TAC toracoabdomino pélvico para ver si existe extensión más allá

del drenaje linfático. Posteriormente se debe realizar la extirpación ganglionar (disección ganglionar terapéutica).

Tratamiento adyuvante.

El tratamiento en los pacientes con metástasis linfática, a parte del tratamiento quirúrgico ya comentado, éstos precisan tratamiento adyuvante. Se ha utilizado la quimioterapia sistémica, inmunoterapia con antimicrobianos como el *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) o *Corynebacterium parvum* (125, 126), aunque ninguno de estos tratamientos ha tenido éxito según los resultados de los estudios aleatorizados (127). Se ha utilizado la perfusión quimioterápica aislada para un miembro en melanomas de extremidades y la radioterapia.

Uno de los grupos farmacológicos más prometedores dentro del tratamiento de las terapias adyuvantes, es el de los modificadores de la respuesta biológica como es el interferón alfa (IFN alfa), utilizado en pacientes con melanoma en estadios II y III. Se ha obtenido mejoría del intervalo libre de enfermedad con el IFN alfa a altas dosis (20 MU/m² intravenoso en la fase de inducción seguido de 10 MU/m² subcutáneo tres veces por semana) y en algunos ensayos se ha demostrado un incremento significativo de la supervivencia global (128, 129), aunque otros no han mostrado ese aumento de la supervivencia global (130). LA FDA ha aprobado este tratamiento para pacientes con lesiones primarias con índice de Breslow de más 4 mm o con afectación ganglionar (109), pero el papel definitivo del interferón en estos pacientes está por aclarar. Por tanto los pacientes en estadio II y III deben participar en los ensayos disponibles con IFN. El interferón alfa 2b a dosis baja o media no ha demostrado un incremento de la supervivencia global (109) ni aumento de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con melanoma en estadio II–III (131).

Recientemente se ha visto que en algunos pacientes tratados con interferón a altas dosis se evidencian datos clínicos y serológicos de autoinmunidad durante el tratamiento (Ac antinucleares, Anti DNA, Ac antitiroideos, Ac anticardiolipina o evidencia de vitíligo) y esto se correlaciona con una mejoría de la supervivencia libre de enfermedad y de la supervivencia global (132). Están en marcha estudios para ver la eficacia del IFN pegilado en el melanoma, y parece que su eficacia clínica es al menos comparable con el IFN recombinante alfa, presentando igual o menor toxicidad. Este interferón parece más adecuado para la administración crónica ya que se dosifica una vez a la semana. Los resultados del ensayo EORT 18991 en el que se compara IFN

pegilado frente a observación en 1256 pacientes en estadio III se analizarán en el año 2006.

Se han investigado vacunas específicas como tratamiento adyuvante para pacientes con melanoma de alto riesgo. Estas vacunas incluyen GM2-vacuna basada en gangliosidos (133), vacuna con antígenos de melanoma (134), una vacuna con células completas polivalente (Canvaxina)(135), una vacuna de tumor autólogo conjugado con dinitrofenol que es la M-Vax (136) y vacunas con células de melanoma alogénico lisadas en un adyuvante detox; la vacuna Melacine (137). Cuando se administran como tratamiento adyuvante, algunas de estas vacunas producen respuesta en pacientes en estadios avanzados (109). La vacuna Melacine se ha visto que aumenta la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en algunos subgrupos de pacientes con haplotipos HLA-A2 y HLA-C3 frente a pacientes con otros haplotipos o a los que simplemente se les realiza observación (109). Pero todavía no se ha demostrado los beneficios de las vacunas como tratamiento adyuvante en cuanto a la supervivencia (138, 139, 140).

Tratamiento de la enfermedad metastásica.

Dado que el melanoma metastásico es por lo general incurable, la finalidad de los tratamientos es paliativa. Las técnicas utilizadas incluyen la quimioterapia, la inmunoterapia, la radioterapia y la cirugía.

La quimioterapia más utilizada consiste en la administración de un solo agente quimioterápico; la monoquimioterapia. Clásicamente se ha considerado el melanoma maligno como una enfermedad quimiorresistente debido al escaso número de agentes citotóxicos que han demostrado eficacia en esta patología. Hasta hace pocos años solamente cuatro familias de quimioterápicos habían demostrado eficacia en el tratamiento de esta enfermedad: la Dacarbacina (DTIC), las nitrosureas (BCNU, CCNU), los platinos (cisplatino, carboplatino) y los alcaloides de la vinca (vinblastina, vindesina). Más recientemente se han hecho estudios con Temozolamida, Fotemustina, Paclitaxel y Docetaxel (el primero es un análogo de la DTIC, y el segundo una nitrosurea, por tanto la única familia añadida al espectro son los taxanos). La DTIC es considerada el quimioterápico más eficaz en el tratamiento del melanoma maligno metastásico, y por tanto el más empleado en la clínica diaria como en los ensayos clínicos, en forma de tratamiento único o en combinación. La dacarbacina (DTIC) consigue unas respuestas parciales en el 15-25% de los pacientes, pero que

generalmente suelen ser de corta duración (141) habitualmente menor de 6 meses, y menos del 2% de los pacientes está vivo más allá de los 5 años (142). Fuera de ensayo clínico se le considera como la primera línea de tratamiento en la enfermedad metastásica debido a su eficacia, moderada toxicidad y comodidad de uso. La temozolamida es un análogo de la dacarbazina, que se administra por vía oral, se transforma directamente en MTIC (metabolito activo de ambos fármacos) a nivel fisiológico sin requerir activación metabólica y tiene una gran penetración en el sistema nervioso central (SNC), y se ha visto que en los pacientes tratados con este agente existe menor recurrencia a nivel del SNC (143, 144). Este fármaco pudiera ser un buen sustituto del DTIC en pacientes con dificultades para recibir un tratamiento endovenoso o en los que sufren metástasis en el SNC para administrar concomitante con la radioterapia. Sin embargo, no ha sido aprobado su uso por la FDA ni en nuestro país para tratamiento de pacientes con melanoma metastático. Los platinos han mostrado una eficacia modesta, con una tasa entre el 15 y el 20% de respuestas globales, habiendo sido más probado el cisplatino que el carboplatino. La duración de las respuestas es corta. Las nitrosureas han mostrado ser eficaces en un 13-18% de los pacientes con melanoma metastático, con duración corta de las mejorías y si haber demostrado aumentar la supervivencia respecto a la DTIC. La fotemustina es la más moderna de las nitrosureas, presentando las mismas ventajas e inconvenientes que sus predecesoras. Los alcaloides de la vinca presentan una actividad escasamente superior al 10% y por eso su administración suele restringirse a segundas líneas de tratamiento. Los taxanos tampoco tienen una eficacia superior al 15% y su uso se reserva para segundas y sucesivas líneas de tratamiento.

La utilización de poliquimioterapia, consiste en la asociación de varios quimioterápicos, a destacar varias combinaciones: Cisplatino + Vinblastina + DTIC y sobre todo el denominado régimen Dartmouth (cisplatino + DTIC + BCNU + Tamoxifeno). Sin embargo, la poliquimioterapia no mejora los porcentajes de remisión y supervivencia frente a la monoterapia y es sustancialmente más tóxica, por lo que no es recomendable su uso indiscriminado en la práctica diaria (142).

La quimioinmunoterapia se basa en el tratamiento del melanoma maligno con diversos moduladores de la respuesta inmune y quimioterápicos. Para tratar de mejorar los resultados de la quimioterapia, se han probado multitud de combinaciones de estos fármacos con esquemas de mono y poliquimioterapia. Básicamente se han estudiado tratamientos a los que se añadió Interferón alfa (IFN) y en otros se asoció Interleukina 2

(IL-2). Hay otros estudios en los que se han probado ambos medicamentos. La asociación de IFN a quimioterapia ha sido evaluada en varios ensayos clínicos; en algunos se evaluó la eficacia al añadir IFN al DTIC, otro estudio comparó la combinación CDBT con el esquema DTIC + IFN y otro estudio observó la combinación de Temozolamida e IFN, pero ninguno de los ensayos ha mostrado diferencias significativas en la supervivencia y además la adición de IFN aumenta la toxicidad (142). Otro medicamento utilizado en combinación con quimioterapia es la IL-2. Se ha utilizado en combinación con DTIC con escasa respuesta y toxicidad elevada o bien con cisplatino, combinación que parece ofrecer una mayor eficacia (142). También se ha estudiado la combinación de IFN e IL-2, asociados a poliquimioterapia, la mayoría de los estudios no encontraron diferencias significativas en la supervivencia global y tampoco demostraron respuestas más duraderas.

En un intento por controlar la enfermedad locoregional, se desarrolló en EE.UU. la técnica de perfusión aislada de la extremidad, conocida como ILP. Esta técnica permite el tratamiento selectivo de una extremidad afecta con dosis altas de citostáticos, favoreciendo así la respuesta y disminuyendo o evitando la aparición de efectos sistémicos (145). El citostático más utilizado en este procedimiento es el melfalán, aunque se han utilizado la tiotepa, cisplatino, dacarbacina o actinomicina D. En pacientes tratados con melfalán e hipertermia, se han observado cifras de respuesta objetivas de hasta el 80% (146). Las tasas de supervivencia a 5 años comunicadas tras el tratamiento son del 60% para aquellos pacientes con recidiva local o satelitosis en un radio de 3 cm alrededor de la cicatriz de exéresis del tumor primario, 30% para los pacientes con metástasis en tránsito, 38% para los pacientes con afectación comprobada de los ganglios regionales y 16% para los que presentan simultáneamente metástasis en tránsito y ganglios regionales (147). Sin embargo a pesar de los datos anteriores, los ensayos clínicos dirigidos a comprobar la eficacia de la perfusión aislada de una extremidad, en la prevención de recidiva locoregional en lesiones de alto riesgo, no han mostrado beneficios significativos (148).

La aplicación de radioterapia está indicada en el tratamiento local de recidivas tumorales y de las metástasis, especialmente las localizadas en el sistema nervioso central.

En algunos pacientes con enfermedad metastásica localizada, la extirpación quirúrgica de la metástasis puede mejorar la supervivencia.

La inmunoterapia se basa en el concepto de que el sistema inmunitario puede luchar contra el cáncer. Se puede conseguir el efecto terapéutico infundiendo de forma pasiva efectores del sistema inmunitario, como citocinas, células asesinas o anticuerpos. Por otro lado la inmunización activa trata de estimular a las células efectoras del sistema inmune del propio paciente en respuesta a una vacuna inyectada. Se ha utilizado en el tratamiento del melanoma avanzado el IFN alfa y la IL -2 con resultados poco exitosos. Sin embargo se ha visto que bolos de altas dosis de IL-2 puede llevar a respuestas duradera en un porcentaje importante de pacientes (143), sin embargo la administración de la IL 2 a altas dosis produce muchos efectos tóxicos, lo que ha restringido el uso de este tratamiento (149).

Los tratamientos basados en anticuerpos (Ac), incluidos los anticuerpos antigangliósido o de elevado peso molecular que se pueden acoplar a una toxina (como la ricina) o a un isótopo radiactivo no han logrado un efecto importante en el melanoma (150). Recientemente ha resurgido el interés por la vacunación como tratamiento del melanoma evolucionado (vacunas de líneas celulares de melanoma alogénico polivalentes asociadas o no con BCG (151), lisados de melanoma alogénico más detox (152), células de melanoma autólogo modificadas con el hapteno dinitrofenol (153), vacunas de antígenos descamados (134), pero los resultados obtenidos de los ensayos aleatorizados controlados han sido poco esperanzadores (154). Los progresos en el ámbito de la inmunología del melanoma han permitido identificar nuevos antígenos del melanoma. Estos conocimientos han permitido una rápida expansión en el ámbito de vacunación con péptidos específicos de antígenos. El campo de la inmunoterapia en el melanoma está en una rápida expansión y posiblemente aportará tratamientos antineoplásicos muy potentes, sobre todo para el tratamiento de la enfermedad mínima residual o como tratamiento adyuvante (155).

Direcciones futuras del tratamiento.

Las investigaciones terapéuticas se están centrando en la inmunoterapia basada en las vacunas y en la quimioterapia dirigida. Aunque muchos melanomas presentan antígenos asociados al tumor que son reconocidos por el sistema inmunitario, sin embargo los estudios recientes sugieren que la mayoría de los pacientes se hacen tolerantes a estos antígenos en las fases precoces de la enfermedad (156). Los esfuerzos para superar la tolerancia inmune incluyen el uso de vacunas de células dendríticas o de proteínas (157), asociadas al uso de adyuvantes inmunes (interleukina 12, guanosina

histidina fosfato, GM-CSF, Anticuerpos anti-CTLA), de terapia génica (inyección intratumoral de alovectina-7 y GM-CSF) (158, 159) y transferencia de células T citotóxicas específicas tras el uso de quimioterapia que disminuya los linfocitos para eliminar las células T reguladoras (160).

Avances recientes en el entendimiento de los rasgos biológicos del melanoma indican que muchos tumores desarrollan defensas importantes frente a la quimioterapia como por ejemplo inducir apoptosis, metilaciones que provocan la silenciación del gen APAF -1 (161), inducir la expresión del gen Bcl-2 o activación de mutaciones del gen BRAF (162).

Se han iniciado investigaciones de la combinación de quimioterapia y agentes desmetilantes (5-asa-2´deoxicitidina), oligonucleotidos anti Bcl o inhibidores de RAF (BAY 43-9006), con resultados iniciales alentadores (109). Se espera que el mejor entendimiento de la biología del melanoma y los mecanismos subyacentes del tumor que inducen inmunosupresión lleven en el futuro a una mayor precisión en la elección de las dianas de tratamiento y a una selección racional de tratamiento.

2.10 PROTOCOLOS DE SEGUIMIENTO

En los pacientes con antecedentes de melanoma la recurrencia aparece con mayor frecuencia en los primeros tres años (163) y principalmente en los ganglios linfáticos (164). Aunque dado que el riesgo continúa incluso pasados los primeros 10 años los pacientes deben controlarse de por vida. Dependiendo del grosor tumoral y el estadio existen diferentes esquemas de seguimiento. Todos deben incluir:

- Examen de la cicatriz de melanoma.
- Examen corporal completo para revisión de nevus y para detectar un posible nuevo melanoma.
- Examen de ganglios linfáticos regionales, hígado y bazo.
- Examen de laboratorio: hemograma, función hepática, renal, LDH.

En melanomas menores de 1 mm de Breslow se recomienda examen físico dos veces al año durante tres años y posteriormente una vez al año. No se recomienda realización de una radiografía de tórax (165). En melanomas mayores de 1 mm de Breslow se debe realizar examen físico cada 4 meses durante tres años, posteriormente dos veces al año dos años y finalmente una vez al año. Se recomienda realizar una radiografía de tórax una vez al año salvo para aquellos pacientes con Breslow mayores

de 3 mm que se recomiendan dos al año durante 5 años (165). Si existen ganglios afectados de debe realizar una tomografía axial computerizadas en el seguimiento u otras pruebas de imagen según datos clínicos (RMN, Gammagrafía ósea).

Existe una nueva técnica de screening para metástasis oculta denominada tomografía por emisión de positrones. Esta técnica se basa en la alta tasa metabólica y metabolización de glucosa de las células neoplásicas. Estudios recientes indican que tiene una alta precisión diagnóstica para detectar recidivas precoces de melanoma, pero su aplicación permanece limitada a pocos centros (166). La mayor utilidad de esta técnica es detectar la existencia de enfermedad adicional no objetivada previamente, que aumente el estadio clínico, y por lo tanto altere el manejo del paciente, por ello debería considerarse la realización de un PET antes de los tratamientos en los siguientes casos (167):

1. Pacientes con alto riesgo de metástasis a distancia dada la extensión locorregional de la enfermedad.
2. Hallazgos sospechosos de enfermedad metastásica a distancia por técnicas de diagnóstico por la imagen convencional.
3. Enfermos con metástasis a distancia que aún pudieran beneficiarse terapéuticamente del descubrimiento de nuevas lesiones
4. Pacientes con alto riesgo de recidiva sistémica de la enfermedad, en los que se esté considerando la posibilidad de terapias médicas agresivas.

2.11 PREVENCIÓN Y CONTROL DEL MELANOMA

La diferencia en el pronóstico entre los melonomas delgados y los gruesos, hace que en esta enfermedad la prevención y el diagnóstico precoz sean sumamente importantes. La prevención debe incluir medidas para preservar la capa de ozono, regularizar la utilización y publicidad de cabinas de UVA con fines cosméticos e insistir en la educación pública sobre protección solar y uso de filtros solares, especialmente en niños y adolescentes mediante el conocimiento y concienciación de los efectos nocivos de la exposición solar (prevención primaria) (168).

Existen una serie de puntos principales en los programas de prevención de melanoma que se detallan a continuación (169):

- Aumentar el conocimiento sobre la protección solar
- Disminuir el deseo de broncearse y evitar la exposición solar, especialmente durante las horas medias del día (10 a.m a 4 p.m)

- Aumentar el uso de sombreros, ropas protectoras y fotoprotectores.
- Aumentar la percepción personal del riesgo de cáncer de piel.
- Disminuir la frecuencia de quemaduras solares en la infancia.
- Crear una legislación que elimine los impuestos en los fotoprotectores para abaratar sus precios y hacerlos más accesibles.
- Creación de zonas de sombra en las ciudades (árboles, carpas)
- Programar las actividades exteriores evitando las horas de mayor exposición solar.

La prevención secundaria se basa en la prevención de las muertes por melanoma mediante un diagnóstico precoz, a través de campañas informativas sobre los datos que deben alertar a un paciente frente a una lesión pigmentada, para acudir a consulta lo más rápidamente posible.

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

1. IMPORTANCIA DEL MELANOMA EN CANARIAS

El melanoma es un tumor que ha experimentado una incidencia muy elevada en los últimos años. En Canarias, según el Registro de Cáncer de Canarias entre los años 1993-1997 se registraron 2,5 casos de melanoma por 100.000 habitantes año para varones y 3,6 casos por 100.000 habitantes año en mujeres (20), sin embargo no se han publicado nuevos datos en fechas posteriores a 1997 por el Registro de Cáncer de Canarias.

La Academia Española de Dermatología y Venereología ha creado desde el año 1997 un Registro Nacional de Melanoma Cutáneo, donde se recogen a través de unas hojas (Hoja de Recogida de datos) los melanomas diagnosticados en los diferentes Servicios de Dermatología de toda la geografía española permitiendo conocer a lo largo de los años las características de los melanomas en nuestro país. Según datos obtenidos de este registro (casos comunicados) en el año 2000 en Canarias se comunicaron 25 nuevos casos estimándose una incidencia para ese año de 1,5 casos por 100.000 habitantes, en el año 2001 se comunicaron 45 nuevos casos estimándose una incidencia para ese año de 2,82 casos por 100.000 habitantes, en el año 2002 se comunicaron 36 casos estimándose una incidencia de 2,25 casos por 100.00 habitantes, en el año 2003 se comunicaron 72 casos nuevos con una incidencia de 4,5 casos por 100.000 habitantes y en el año 2004 se comunicaron 25 nuevos casos con una incidencia de 1,5 casos por 100.000 habitantes. Estos datos de incidencia para melanoma corresponden a los más elevados por comunidad autónoma junto con Cataluña, Valencia y Castilla y León, sin embargo creemos que la incidencia podría ser mayor porque este registro sólo recoge los datos comunicados por los Dermatólogos.

2. OBJETIVOS:

Objetivo general:

Estudiar los melanomas cutáneos diagnosticados en el área Norte Sanitaria de la Provincia de Santa Cruz de Tenerife durante el período comprendido entre el año 1999 a 2005.

Objetivos específicos:

1. Realizar el análisis descriptivo de los melanomas cutáneos según características epidemiológicas, criterios anatomoclínicos e histológicos.
2. Valorar variables pronósticas: Clark, Breslow, ulceración, regresión, número de ganglios afectos, micrometástasis, macrometástasis, localización de las metástasis, LDH, (TNM, AJJC).
3. Evaluar los diferentes protocolos de tratamiento realizados.
4. Describir las características fenotípicas y fototipo así como valorar la exposición a radiación ultravioleta como factores favorecedores a la aparición del melanoma cutáneo.

III. METODOLOGÍA

1. DISEÑO

Se realiza un estudio descriptivo transversal de los pacientes diagnosticados con melanomas en el área Norte Sanitaria de la provincia de Santa Cruz de Tenerife entre los años 1999 y 2005. El área Norte Sanitaria comprende desde La Laguna hasta Garachico y la Isla de La Palma. Por lo que se han recogido los melanomas diagnosticados en el Hospital Universitario de Canarias (HUC), así como los procedentes de otros centros que tienen como hospital de referencia el HUC como son los Centros de atención especializada del área norte, atención primaria y el Hospital General de La Palma.

Sujetos del estudio

Todos los pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo en el período de estudio. Se valoraron un total de 120 pacientes con melanoma cutáneo.

VARIABLES RECOGIDAS

Para la valoración de los datos anatómo-clínicos se utilizó la Hoja de Recogida de Datos del Registro Nacional de Melanoma Cutáneo de la Academia Española de Dermatología y Venereología, así como para el tipo de tratamiento utilizado y factores pronósticos del melanoma. A continuación se describen las variables recogidas en el registro:

CARACTERÍSTICAS ANATOMOCLÍNICAS.

1. DATOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS

- **Tipo anatomoclínico:** Se clasificaron los melanomas en léntigo maligno- léntigo maligno melanoma, melanoma nodular, melanoma de extensión superficial, melanoma lentiginoso acral, inclasificable u otros.
- **Localización:** se agruparon según la localización en cabeza (cara, cuero cabelludo, cuello), tronco (anterior, posterior), extremidad superior (brazo, antebrazo, mano) y extremidad inferior (muslo, pierna, pie).

2. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

- **Índice de Clark** según los niveles anatómicos de invasión:
 - **Nivel I** corresponde a los tumores puramente epidérmicos in situ o sin rotura de la basal, es decir tumoración no invasiva.

- **Nivel II** indica que la tumoración atraviesa la unión dermo-epidérmica hasta la dermis papilar.
- **Nivel III** describe las tumoraciones que ocupan toda la dermis papilar expandiéndola, sin invadir la dermis reticular.
- **Nivel IV** indica que la tumoración alcanza la dermis reticular.
- **Nivel V** indica que la tumoración invade el tejido graso subcutáneo.

- **Índice de Breslow:** grosor medido en milímetros desde la capa granulosa al punto más profundo de invasión, con la salvedad de las lesiones ulceradas, que se medirán desde la línea imaginaria entre las capas de la granulosa de ambos bordes y el punto más profundo de la lesión.

- **Ulceración:** se define histológicamente como falta de epidermis intacta sobre la lesión.

- **Presencia de regresión:** se define como la ausencia de células tumorales y la presencia de fibrosis en la dermis papilar, proliferación vascular, linfocitos dispersos y melanófagos. Se clasificó a los pacientes según presentaran o no regresión desde el punto de vista histológico.

3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- **Adenopatías regionales palpables.** Se agrupó a los pacientes según presencia o ausencia de adenopatías palpables o desconocido.

- **Ganglio centinela.** Se agrupó a los pacientes en aquellos con ganglio centinela positivo, negativo o no realizado y su localización.

- **Linfadenectomía.** Se registraron aquellos pacientes a los que se les ha realizado linfadenectomía. En aquellos pacientes con linfadenectomía positiva se registró el número de ganglios afectados.

- **Metástasis a distancia y localización.** Se clasifican los pacientes según la presencia o no de metástasis. En los que presentan metástasis se especifica su localización, ya que es un dato que influye en el pronóstico, así como el tratamiento quirúrgico.

- **Láctico deshidrogenasa (LDH).** La elevación de la LDH se observa en la enfermedad metastásica por lo que se considera un parámetro de mal pronóstico. Se clasificó a los pacientes con LDH normal, elevada o no determinada. Se considera valores elevados de LDH todos aquellos que superen las 230 UI/L.

- **Estadio:** enfermedad localizada, presencia de metástasis regionales o a distancia.

Se utilizó el sistema de clasificación TNM (Melanoma Staging System) y la Clasificación del American Joint Comité on cancer del año 2002 (AJCC).

El TNM (Melanoma Staging System) consiste en la valoración del grosor tumoral y la presencia o no de ulceración (T), presencia y número de ganglios linfáticos afectos (N) y la presencia de metástasis a distancia (M).

La AJCC (Clasificación del American Joint Comité on Cancer), sistema de clasificación basado en el TNM. Este comité se formó en 1999 por expertos de todas las especialidades médicas implicadas, incluyendo líderes de numerosos centros de melanoma y grupos de Norte América, Europa y Australia. Durante varios años han revisado el estadiaje del melanoma y la última versión revisada del estadiaje del melanoma ha sido publicada en el año 2002 en la 6ª Edición del manual de estadiaje del cáncer de la AJCC. Esta clasificación es muy útil porque proporciona una nomenclatura de términos basado en el pronóstico, clasifica a los pacientes en grupos definidos en relación con el riesgo metastático y las tasas de supervivencia, proporciona los criterios para estratificar e informar de los resultados de los ensayos clínicos, y permite comparar los resultados de los tratamientos en diferentes centros.

Clasificación del American Joint Comité on Cancer:

Estadio 0: melanoma in situ.

Estadio IA: melanomas menores o iguales a 1 mm de Breslow no ulcerados.

Estadio IB: melanomas menores o iguales a 1 mm de breslow, ulcerados o con nivel IV o V de Clark o melanomas entre 1,01-2 mm de Breslow no ulcerados.

Estadio IIA: melanomas entre 1,01-2 mm de Breslow ulcerados o entre 2,01-4 mm de Breslow no ulcerados.

Estadio IIB: melanomas de 2,01-4 mm de Breslow ulcerados o mayores de 4 mm de Breslow no ulcerados.

Estadio IIC: melanomas de más de 4 mm de Breslow ulcerados.

Estadio IIIA: melanomas de cualquier grosor no ulcerado pero con ganglios afectos (1 a 3 ganglios con micrometástasis).

Estadio IIIB: melanomas de cualquier grosor ulcerados con ganglios afectos (1 a 3 ganglios con micrometástasis), melanomas de cualquier grosor pero no ulcerado con ganglios afectos (1 a 3 ganglios con macrometástasis) o melanomas de cualquier grosor con o sin ulceración pero con metástasis en transito o satelitis sin metástasis ganglionar.

Estadio IIIC: melanomas de cualquier grosor ulcerados con 1-3 ganglios afectados con macrometástasis o bien cualquier tumor con 4 o más ganglios afectados con metástasis en tránsito o satelitosis con afectación ganglionar.

Estadio IV: cualquier melanoma de cualquier grosor con o sin ganglios afectados pero con metástasis a distancia.

4. TRATAMIENTO REALIZADO: Cirugía del tumor primario, cirugía de las metástasis ganglionares, cirugía de las metástasis viscerales, inmunoterapia, quimioterapia u otros tratamientos.

ACADEMIA ESPAÑOLA DE DERMATOLOGÍA Y VENEREOLÓGIA



REGISTRO NACIONAL DE MELANOMA CUTÁNEO

Sexo 1 Varón 2 Mujer Iniciales _____ Fecha de nacimiento ____/____/____
ó Edad _____

Fecha de diagnóstico ____/____/____ N° Historia _____

Provincia de diagnóstico _____ Nombre del centro _____

Tipo de centro 1 Red Sanitaria Nacional 2 Centro concertado 3 Privado 4 Atención Primaria 5 Otro

2. DATOS ANATOMO-CLÍNICOS

Tipo Anatómico	<input type="checkbox"/> 1 LMM	<input type="checkbox"/> 2 MES	<input type="checkbox"/> 3 MLA
	<input type="checkbox"/> 4 MN	<input type="checkbox"/> 5 Mucosas	<input type="checkbox"/> 6
	Inclasificable		
Localización	<input type="checkbox"/> 1.0 Cabeza	<input type="checkbox"/> 1.1 Cuero Cabelludo	<input type="checkbox"/> 1.2 Cara <input type="checkbox"/> 1.3
Cuello	<input type="checkbox"/> 2.0 Tronco	<input type="checkbox"/> 2.1 Anterior	<input type="checkbox"/> 2.2 Posterior
	<input type="checkbox"/> 3.0 Extr. Superior	<input type="checkbox"/> 3.1 Brazo	<input type="checkbox"/> 3.2 Antebrazo <input type="checkbox"/> 3.3
Mano	<input type="checkbox"/> 4.0 Extr. Inferior	<input type="checkbox"/> 4.1 Muslo	<input type="checkbox"/> 4.2 Pierna <input type="checkbox"/> 4.3
Pie	<input type="checkbox"/> 5.0 Mucosas	<input type="checkbox"/> 6.0 Desconocido	<input type="checkbox"/> 7.0 No consta
	<input type="checkbox"/> 8.0 Otro melanomas no cutáneo mucosas		
Clark	<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> Desconocido o no disponible	
Breslow (mm): _____ mm	<input type="checkbox"/> Desconocido o no evaluable		
Ulceración histopatológica	<input type="checkbox"/> 1 Sí	<input type="checkbox"/> 2 No	<input type="checkbox"/> 3 Desconocido
Adenopatías regionales palpables	<input type="checkbox"/> 1 Sí	<input type="checkbox"/> 2 No	<input type="checkbox"/> 3 Desconocido
Ganglio centinela	<input type="checkbox"/> 1 Positivo	<input type="checkbox"/> 2 Negativo	<input type="checkbox"/> 3 No realizada
Linfadenectomía	<input type="checkbox"/> 1 Positiva	⇔ Número de ganglios positivos: _____	
	<input type="checkbox"/> 2 Negativa	<input type="checkbox"/> 3 No realizada	
Metástasis a distancia	<input type="checkbox"/> 1 Sí	Localización _____	
	<input type="checkbox"/> 2 No	<input type="checkbox"/> 3 Desconocido	
LDH	<input type="checkbox"/> 1 Elevada	<input type="checkbox"/> 2 Normal	<input type="checkbox"/> 3 No determinada

Estadio 1 - Enfermedad localizada 2 - Metástasis regionales 3 - Metástasis a distancia
Clasificación AJCC (2001) 0 IA IB IIA IIB IIC IIIA IIIB IIIC IV

3. TRATAMIENTO INICIADO (Puede señalar una o varias opciones)

1 Cirugía del tumor primario 2 Cirugía de metástasis ganglionares 3 Cirugía de metástasis viscerales 4 Inmunoterapia 5 Quimioterapia 6 Otros

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS.

Las variables epidemiológicas se recogieron previa elaboración de una ficha en la que se registran todos aquellos aspectos epidemiológicos descritos en la literatura como factores relacionados con el melanoma cutáneo. Esta ficha es cumplimentada por el facultativo mediante entrevista personal y exploración física.

Se registraron las siguientes variables:

1. FOTOTIPO Y EXPOSICIÓN A RADIACIÓN ULTRAVIOLETA

- **Fototipo según la clasificación de FITZPATRICK.**

Evalúa la capacidad de bronceado de la piel frente a la radiación ultravioleta.

Fototipo 1. Se broncea mal, siempre se quema.

Fototipo 2. Se broncea mal, casi siempre se quema.

Fototipo 3. Bronceado gradual, se quema poco.

Fototipo 4. Se broncea bien, se quema mínimamente.

Fototipo 5. Bronceado intenso, raramente se quema.

Fototipo 6. Piel pigmentada que no se quema.

Se clasificaron los pacientes según fototipo cutáneo.

- **Tipo de Exposición solar.**

Se agrupó a los paciente en aquellos que reciben exposición solar intermitente (exposición solar en relación con actividades lúdico-recreativas que condiciona la exposición a altas dosis de radiación ultravioleta de manera episódica) o constante (exposición solar continua en relación con actividad laboral).

- **Raza.** Se estudió como niveles de la variable raza los siguientes: blanca, gitana, negra, asiática u oriental.

- **Color de ojos y color de pelo.** Se clasificó el color de ojos de los pacientes en negro, marrón, pardos, verdes, azules, grises y el color del pelo en negro, castaño, rubio o pelirrojo.

- **Daños actínicos.** Considerado como marcador del daño acumulado por la exposición solar. Se agrupó a los pacientes según la presencia de elastosis solar, queratosis actínicas, léntigos actínicos, carcinomas basocelulares, carcinomas espinocelulares.

- **Grado de exposición solar y quemaduras por RUV.** Se clasificó la exposición solar en cada paciente en las diferentes etapas de la vida (0-10 años, 10-18 años, mayor de 18 años, antes del diagnóstico y posterior al diagnóstico del melanoma y el grado de

exposición solar total) en diferentes grados; nula, baja (menos de 50 horas año), moderada (50-120 horas año) e intensa (más de 120 horas año). Se clasificó el número de quemaduras sufridas por cada paciente (ninguna, 1-3 episodios año, 3-5 episodios año o más de 5 episodios año) a lo largo de las diferentes etapas de la vida (0-10 años, 10-18 años, mayor de 18 años, antes del diagnóstico y posterior al diagnóstico del melanoma y total).

- **Factor de protección solar.** Se clasificó según el uso de los pacientes de factor de protección solar en siempre, normalmente, poco o nula en diferentes etapas de la vida (0-10 años, 10-18 años, mayor de 18 años, antes del diagnóstico y posterior al diagnóstico del melanoma).

- **Exposición a Radiación Ultravioleta Artificial (RUA).** Se clasificó la exposición en intensa (más de 40 horas año), moderada (20-40 horas año), baja (menos de 20 horas año) y nula, frente a los diferentes tipos de radiación (Radiación Ultravioleta A, psoralenos y Ultravioleta A y Radiación Ultravioleta B).

2. ANTECEDENTES PERSONALES

- **Antecedentes personales de melanoma y número de melanomas.**

- **Antecedentes de nevus displásico.** El diagnóstico de nevus displásico requirió atipia arquitectural y citológica. La presencia de nevus displásicos en el propio paciente ó 2 o más miembros de una familia se consideró como Síndrome del Nevus Displásico.

- **Número total de nevus.** Se clasificó a los pacientes según número de nevus distribuidos en toda la superficie corporal:

1. Menos de 50 nevus.
2. Entre 50-100 nevus.
3. Entre 100-150 nevus.
4. Entre 150-200 nevus.
5. Más de 200 nevus.

- **Antecedentes de neoplasias no cutáneas.** Se agrupó a los paciente según presentaran o no una neoplasia no cutánea, especificando el tipo de neoplasia: pulmón, mama, colon, recto, páncreas, estómago, tiroides, ósea, urinario, hematológica, ginecológica, SNC, otras.

3. ANTECEDENTES FAMILIARES

- **Antecedentes familiares de melanoma, nevus displásicos y otro tipo de cáncer cutáneo.**

- **Antecedentes familiares de neoplasias no cutáneas.** Se identificó la presencia o no de antecedentes familiares de neoplasias no cutáneas en los pacientes diagnosticados de melanoma. Las neoplasias cutáneas clasificadas han sido: pulmón, mama, colon, recto, páncreas, estómago, tiroides, ósea, urinario, hematológicas, ginecológicas, SNC, otras.

4. MOTIVO DE CONSULTA

Se registró el motivo en consulta casual o bien por crecimiento, cambio de color, cambio de forma, sangrado, traumatismo. Información en los medios de comunicación de los datos de alarma de las lesiones pigmentadas u otros motivos de consulta. Evolución en meses de la lesión y tiempo de consulta a partir de la aparición de los primeros signos de alarma.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se expresan con frecuencias y porcentajes y las continuas con medias, desviaciones típicas.

Las comparaciones de proporciones se realizaron con la prueba de chi-cuadrado o la prueba de Kruskal-Wallis, según procediera, para un orden de clasificación, y con el uso de valores de probabilidad basados en el valor t de acuerdo con:

$$|t| = \text{SQRT} [(N1 * N2) / (N1 + N2)] * |p1 - p2| / \text{SQRT}(p * q);$$

donde $p = (p1 * N1 + p2 * N2) / (N1 + N2)$ y $q = 1 - p$.

Los grados de libertad se computaron como: $N1 + N2 - 2$.

Las comparaciones de medias de edad se realizaron con la prueba T de Student, asumiendo normalidad de las distribuciones de frecuencias

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con los paquetes estadísticos SPSS 12.0 (Chicago IL) y StatXact v: 5.0.3 (Cambridge, MA).

Los contrastes de hipótesis fueron de dos colas y se consideró significativo un valor de p menor a 0,05.

IV. RESULTADOS

1. RESULTADOS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICOS

1.1 Características generales de la muestra.

- Número de pacientes diagnosticados de melanoma, año de diagnóstico y sexo.

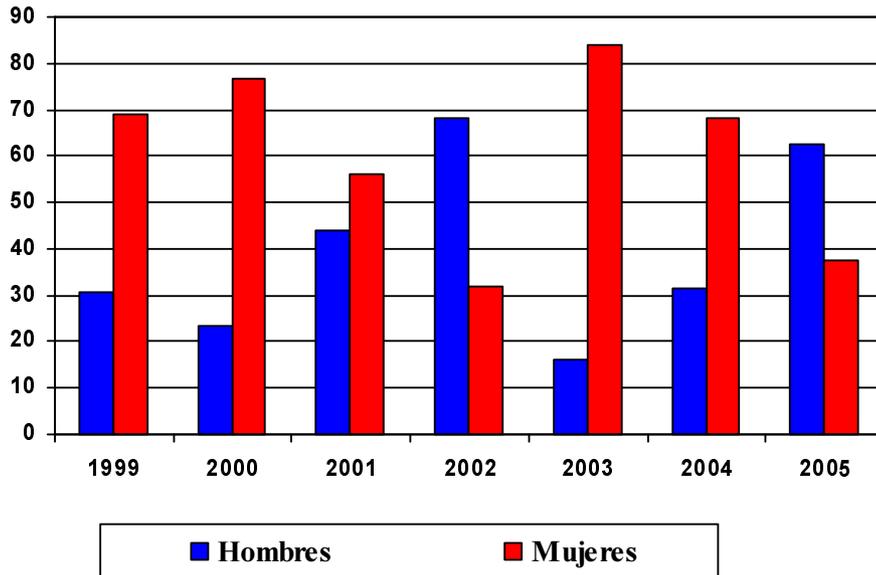
A continuación se describen los resultados obtenidos en el estudio. Se valoraron un total de 120 pacientes diagnosticados de melanoma en el HUC en el período comprendido entre 1999 y 2005. En la tabla 3 se observa el total de los pacientes diagnosticados de melanomas y la distribución según año y sexo.

Tabla 3. Pacientes diagnosticados de melanoma según sexo y período del estudio

PERÍODO DIAGNÓSTICO	PACIENTES CON MELANOMA n=120	HOMBRES n=45	MUJERES n=75
1999	13(10,8)	4(30,8)	9(69,2)
2000	17(14,2)	4(23,5)	13(76,5)
2001	16(13,3)	7(43,8)	9(56,3)
2002	22(18,3)	15(68,2)	7(31,8)
2003	25(20,1)	4(16)	21(84)
2004	19(15,8)	6(31,6)	13(68,4)
2005	8(6,7)	5(62,5)	3(37,5)

El mayor número de melanomas se diagnosticaron en los años 2002 y 2003, con un 18,3 y 20,1% respectivamente. En la distribución por sexos el 37,5% eran varones y el 62,5% mujeres.

En la figura 8 se observa la evolución por sexo y año de seguimiento. A lo largo de todo el período de estudio las mujeres presentaron mayor porcentaje de diagnóstico salvo en los años 2002 y 2005.

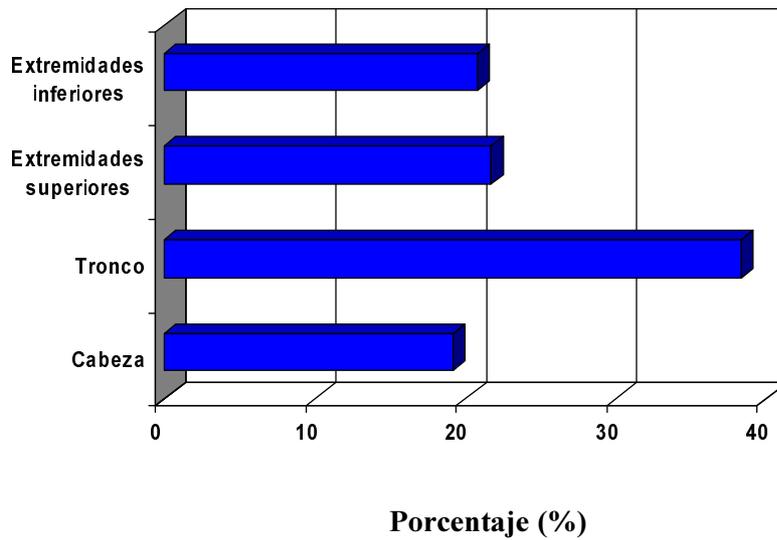
Figura 8. Melanomas diagnosticados (%) durante el período 1999-2005 según sexo

- Edad.

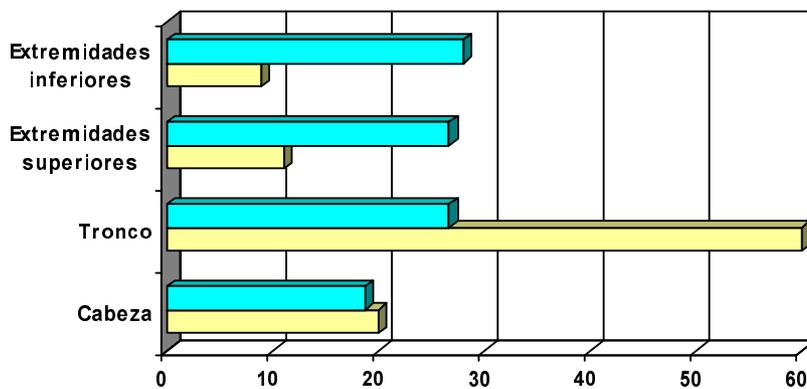
La edad media del diagnóstico fue de $54,7 \pm 16,7$ años, siendo la media para los hombres de $56,6 \pm 16,9$ años y de $53,7 \pm 16,5$ para las mujeres.

- Localización anatómica.

La distribución según localización anatómica, se observa en la figura 9, siendo la localización más frecuente el tronco con un 38,3% y menos frecuente la cabeza con un 19,2%.

Figura 9. Localización anatómica

Atendiendo a la localización anatómica del melanoma según el sexo, se observan diferencias ($p < 0,001$), siendo para los varones la localización más frecuente el tronco (60%), seguida de la cabeza y en menor porcentaje las extremidades. Sin embargo en las mujeres la localización más frecuente es la extremidad inferior (28%), seguida del tronco y extremidades superiores y en menor porcentaje en la cabeza. Figura 10.

Figura 10. Localización del melanoma (%) según sexo

En cuanto a la localización en la cabeza y tronco; en la cabeza la localización mas frecuente es la cara (60,9%), seguida del cuero cabelludo (21,7%) y cuello (13%), figura 11. En el tronco la localización mas frecuente es la posterior (65,2%), figura 12.

Fig 11. Localización Cabeza

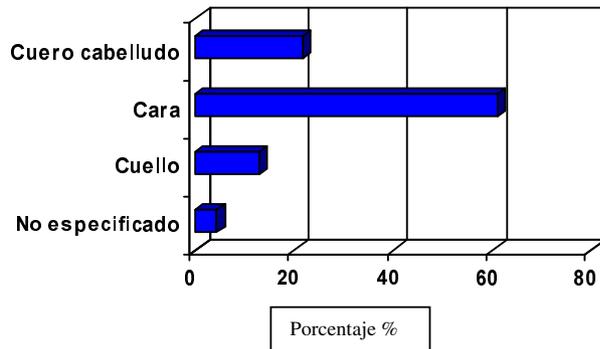
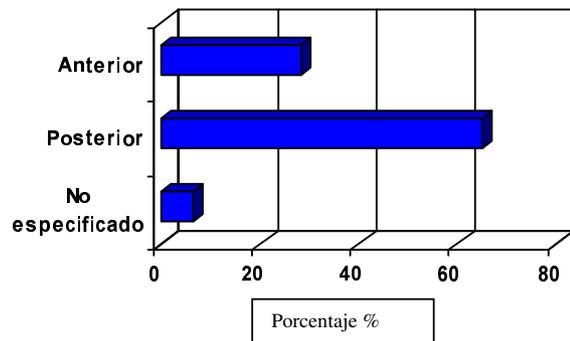


Fig 12. Localización Tronco



En las extremidades, en las superiores los melanomas se distribuyen por igual en brazo y antebrazo (42,3%) siendo la localización menos frecuente la mano (11,5%), figura 13.

En las extremidades inferiores la localización más frecuente es la pierna (48%) seguida del pie (36%) y muslo (12%), figura 14.

Fig 13. Localización Extr. superiores

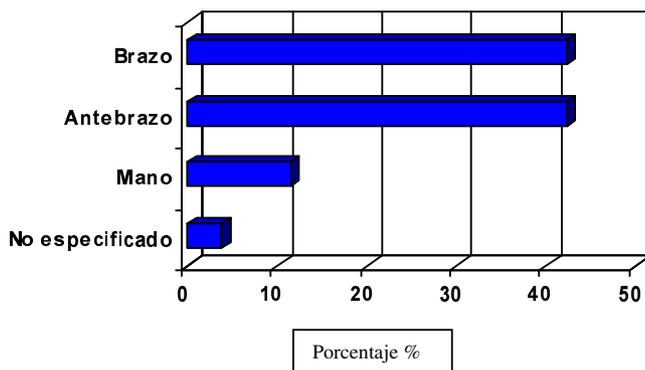
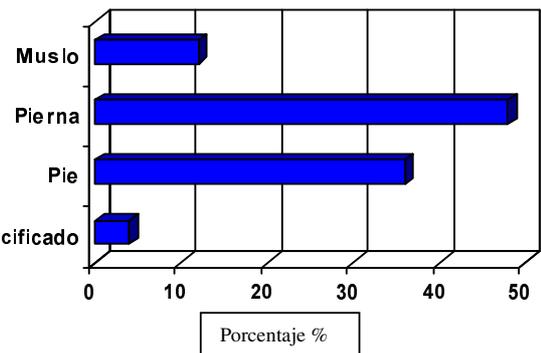


Fig 14. Localización Extr. inferiores



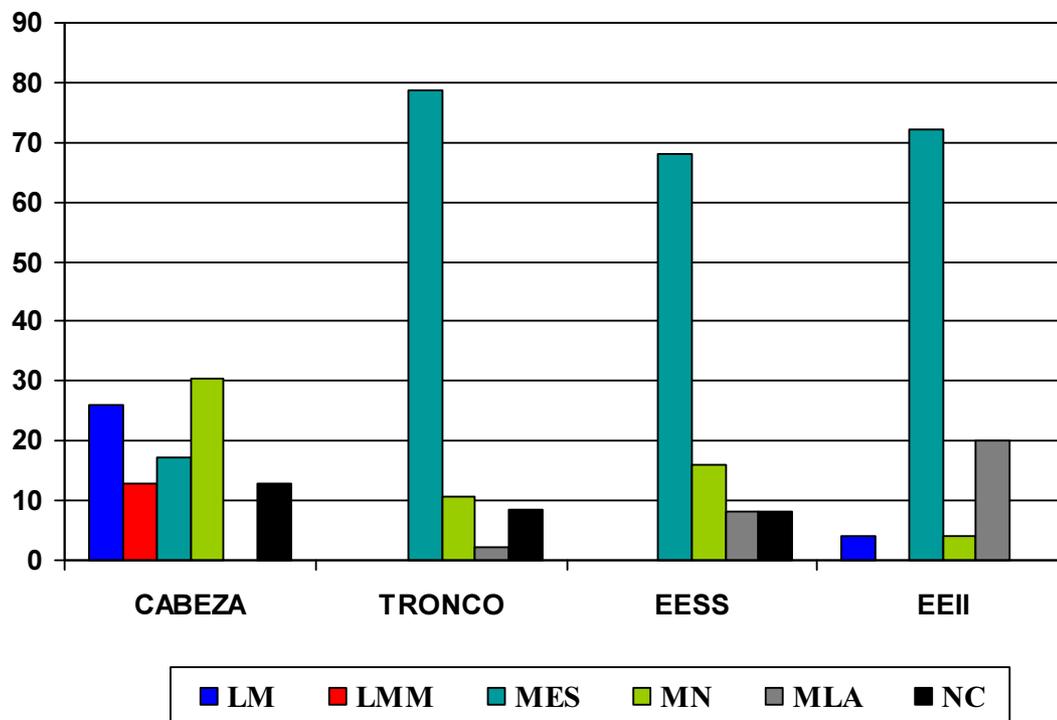
En la tabla 4 se observa la distribución de los melanomas según localización y tipo anatomoclínico, reflejando que el léntigo maligno y léntigo maligno melanoma se localizan con mayor frecuencia en la cara (85,7 y 100%), así como el melanoma lentiginoso acral en las extremidades.

Tabla 4. Localización anatómica según tipo anatomoclínico

LOCALIZACIÓN		TOTAL n=120	LMM n=3	MES n=76	MLA n=8	MN n=17	LM n=7	Inclasificable n=9
Cabeza	Global	23(19,2)	3(100)	4(5,3)	0(0)	7(41,2)	6(85,7)	3(33,3)
	<i>Cuero cabelludo</i>	5(21,7)		1(25)		2(28,6)	2(33,3)	
	<i>Cara</i>	14(60,9)	2(66,7)	2(50)		4(57,1)	4(66,6)	2(66,6)
	<i>Cuello</i>	3(13)		1(25)		1(14,3)		1(33,3)
	<i>No especificado</i>	1(4,3)	1(33,3)					
Tronco	Global	46(38,3)	0(0)	37(48,7)	0(0)	5(29,4)	0(0)	4(44,4)
	<i>Anterior</i>	13(28,3)		10(27)		2(40)		1(25)
	<i>Posterior</i>	30(65,2)		24(64,9)		3(60)		3(75)
	<i>No especificado</i>	3(6,5)		3(8,1)				
Extremidades superiores	Global	26(21,7)	0(0)	17(22,4)	3(37,5)	4(23,5)	0(0)	2(22,2)
	<i>Brazo</i>	11(42,3)		6(35,3)	1(33,3)	3(75)		1(50)
	<i>Antebrazo</i>	11(42,3)		8(47,1)	1(33,3)	1(25)		1(50)
	<i>Mano</i>	3(11,5)		2(11,8)	1(33,3)			
	<i>No especificado</i>	1(3,8)		1(5,9)				
Extremidades inferiores	Global	25(20,8)	0(0)	18(23,7)	5(62,5)	1(5,9)	1(14,3)	0(0)
	<i>Muslo</i>	3(12)		3(16,7)				
	<i>Pierna</i>	12(48)		9(50)	1(20)	1(100)	1(100)	
	<i>Pie</i>	9(36)		5(27,8)	4(80)			
	<i>No especificado</i>	1(4)		1(5,6)				

En la figura 15 se observa la distribución de la localización según tipo anatomoclínico. Se observan diferencias significativas en la localización y tipo anatomoclínico ($p < 0,001$), observándose que el léntigo maligno (26,1%) y melanoma nodular (30,4%) son los tipos anatomoclínicos más frecuentes en la cabeza mientras que el melanoma de extensión superficial es más frecuente en tronco (78,7%) y en extremidades inferiores (72%) y superiores (68%).

Figura 15. Localización (%) según tipo anatomoclínico



LM: Léntigo maligno LMM: Léntigo maligno melanoma MES: Melanoma de extensión superficial MN: Melanoma nodular MLA: Melanoma lentiginoso acral
NC : No clasificado

1.2 Características anatomoclínicas.

- Tipos Anatomoclínicos.

— Tipo anatomoclínico y distribución por sexo.

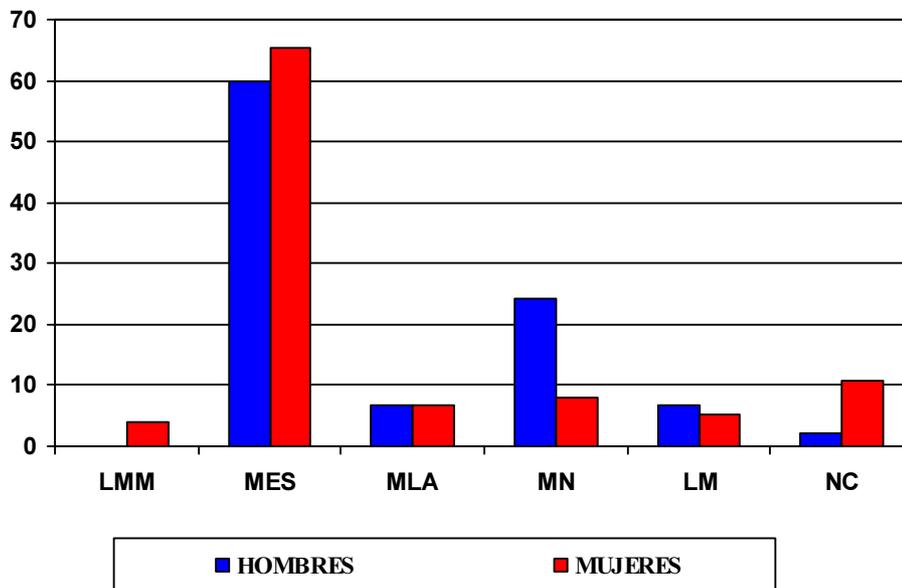
La clasificación de los melanomas según tipo anatomoclínico y por sexo se refleja en la tabla 5 y figura 16, siendo el tipo anatomoclínico más frecuente el melanoma de extensión superficial (63, 3%) seguido del melanoma nodular (14,2%).

Tabla 5. Clasificación tipo anatomoclínico según sexo

TIPO ANATOMOCLÍNICO	TOTAL n=120	HOMBRES n=45	MUJERES n=75
LMM	3(2,5)	0(0)	3(4)
MES	76(63,3)	27(60)	49(65,3)
MLA	8(6,7)	3(6,7)	5(6,7)
MN	17(14,2)	11(24,4)	6(8)
LM	7(5,8)	3(6,7)	4(5,3)
INCLASIFICABLE	9(7,5)	1(2,2)	8(10,7)

LMM: Léntigo maligno melanoma MES: Melanoma de extensión superficial MLA: Melanoma lentiginoso acral MN: Melanoma nodular LM: Léntigo maligno

Figura 16. Tipo anatomoclínico (%) según sexo

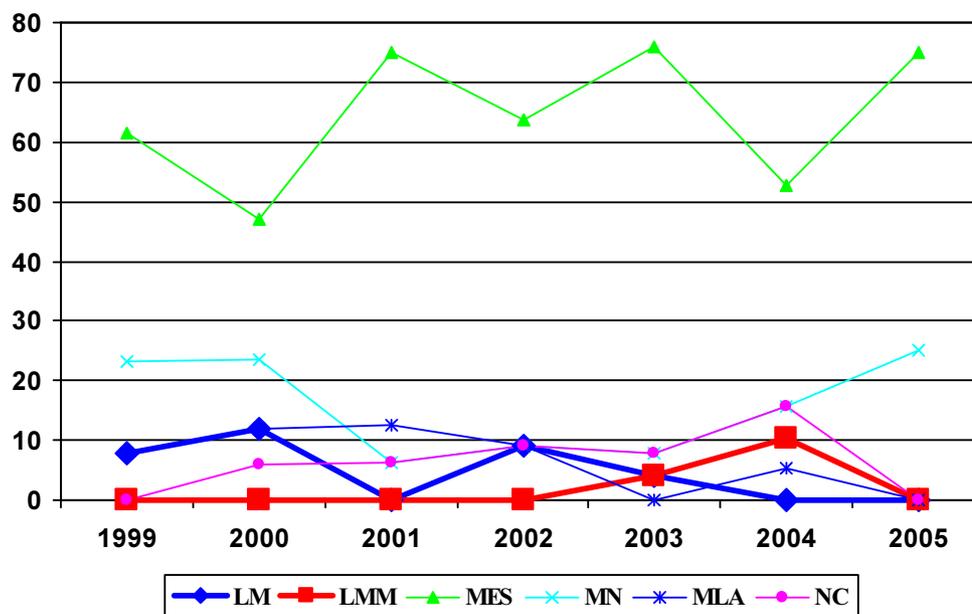


LMM: Léntigo maligno melanoma MES: Melanoma de extensión superficial
MLA: Melanoma lentiginoso acral MN: Melanoma nodular LM: Léntigo maligno NC: No clasificado

—Evolución tipo anatomoclínico según años de estudio 1999-2005.

En la figura 17 se observa la evolución de las formas anatomoclínicas a lo largo del período de estudio, siendo el melanoma de extensión superficial la forma anatomoclínica más frecuente durante todos los años del estudio.

Figura 17. Evolución forma anatomoclínica (%) entre 1999-2005



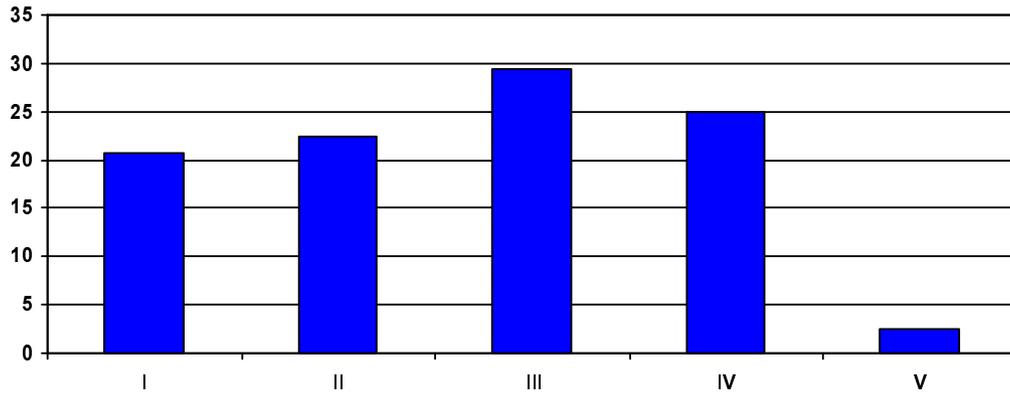
LM: Léntigo maligno LMM: Léntigo maligno melanoma MES: Melanoma de extensión superficial MN: Melanoma nodular MLA: Melanoma lentiginoso acral NC: No clasificado

- Características histológicas.

— Índice de Clark.

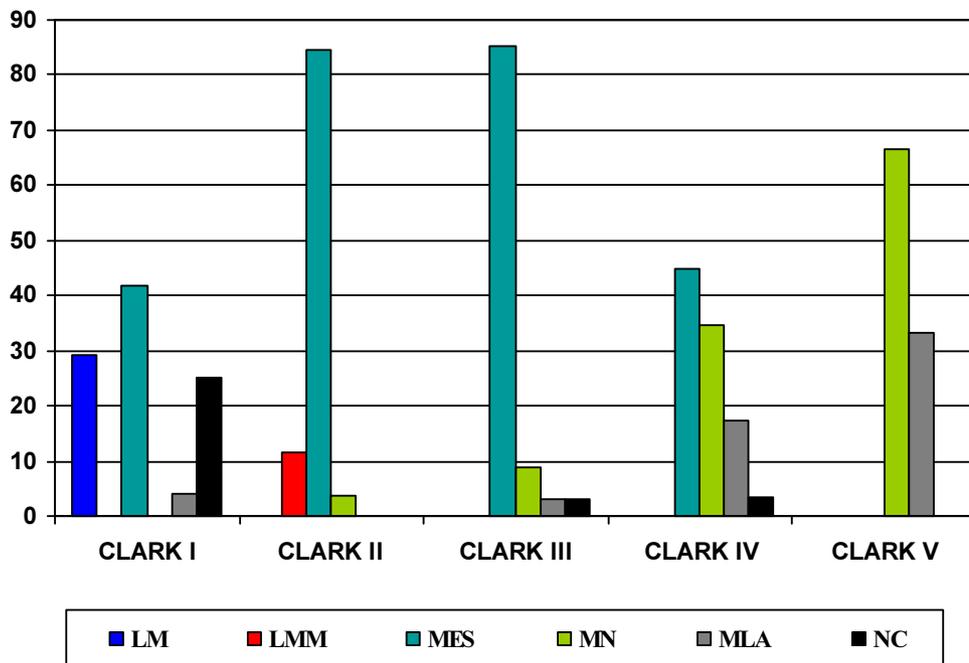
En cuanto a las características histológicas de los melanomas en la figura 18 se representa el índice de Clark, donde se muestra que las lesiones más a menudo tiene un nivel III de Clark (29,3%) seguido de los niveles IV (25%) y II (22,4%).

Figura 18. Clasificación histológica de los melanomas (%). Índice de Clark



En la figura 19 se muestran diferencias significativas entre el nivel de Clark y tipo anatomoclínico ($p < 0,001$), observándose en el melanoma de extensión superficial mayores porcentajes de Clark III (85,3%) y II (84,6%) y en el melanoma nodular mayores porcentajes de Clark V (66,7%).

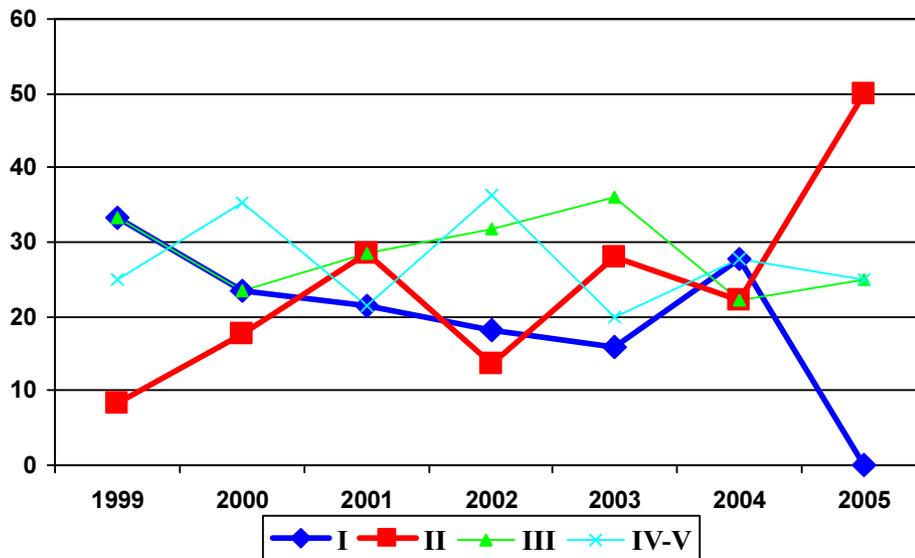
Figura 19. Comparación del índice de Clark y tipo anatomoclínico (%)



LM: Léntigo maligno LMM: Léntigo maligno melanoma MES: Melanoma de extensión superficial MN: Melanoma nodular MLA: Melanoma lentiginoso acral NC: No clasificado

En la figura 20 se muestra la evolución del índice de Clark a lo largo del período de estudio observándose una tendencia al alza del índice de Clark II.

Figura 20. Evolución Índice de Clark (%) entre 1999-2005



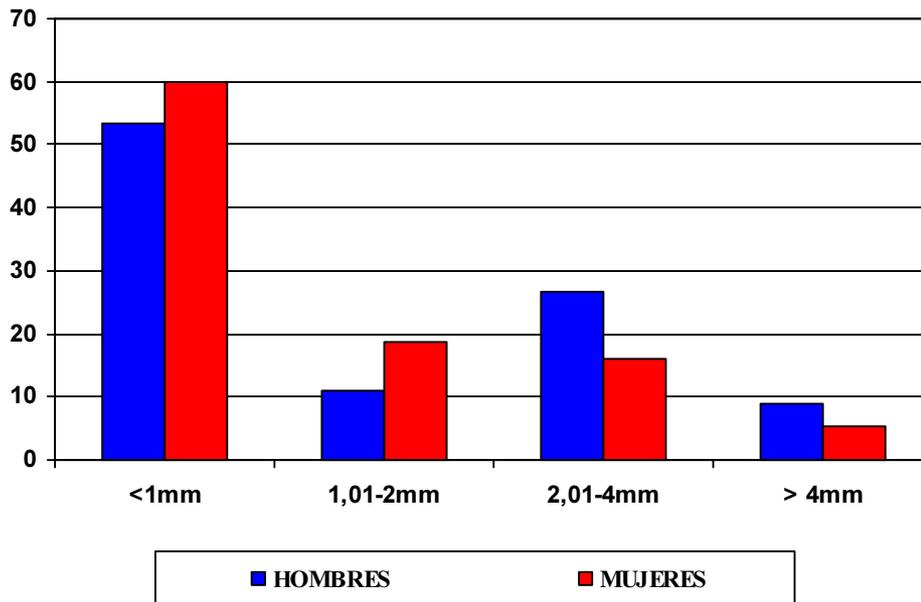
—Índice de Breslow.

El grosor medio de los tumores es de 1,6 mm ($\pm 2,2$), siendo la media para los hombres de 1,7 mm ($\pm 2,5$) y de 1,6 mm (± 2) para las mujeres.

El Breslow categorizado se muestra en la tabla 6, donde se observa una mayoría de casos de melanomas finos 57,5% (<1 mm), sin embargo existe un porcentaje alto de pacientes con melanomas gruesos; entre 2,01-4 mm de Breslow (20%) y mayor de 4 mm (6,7%). Los hombres presentan mayores porcentajes de melanomas gruesos que las mujeres, tabla 6 y figura 21.

Tabla 6. Índice de Breslow categorizado y según el sexo

Índice Breslow	<1mm	1,01-2mm	2,01-4mm	>4mm
Total n=120	69(57,5)	19(15,8)	24(20)	8(6,7)
Hombres n=45	24(53,3)	5(11,1)	12(26,7)	4(8,9)
Mujeres n=75	45(60)	14(18,7)	12(16)	4(5,3)

Figura 21. Breslow categorizado según sexo (%)

La evolución del índice de Breslow a lo largo del período de estudio se muestra en la tabla 7. Todos los años se observa un gran porcentaje de melanomas con Breslow menor de 1 mm, seguido de Breslow intermedios (2,01-4 mm) y por Breslow de 1,01-2 mm en tercer lugar.

Tabla 7. Evolución del índice de Breslow según años de estudio 1999-2005

ÍNDICE BRESLOW	1999 n=16	2000 n=17	2001 n=16	2002 n=22	2003 n=25	2004 n=19	2005 n=9
<1mm	6(37,5)	10(58,8)	12(75)	11(50)	15(60)	11(57,9)	4(44,4)
1,01-2mm	2(12,5)	2(11,8)	4(25)	2(9,1)	5(20)	3(15,8)	1(11,1)
2,01-4mm	4(25)	4(23,5)	0(0)	7(31,9)	4(16)	3(15,8)	3(33,3)
>4mm	4(25)	1(5,9)	0(0)	2(9,1)	1(4)	2(10,5)	1(11,1)

En las figuras 22 y 23 se observa la evolución del Breslow categorizado según sexo a lo largo del período del estudio. En ambos sexos se observa que durante los años del estudio, el Breslow menor 1 mm, es el más frecuente, sin embargo en los hombres le sigue en frecuencia el Breslow 2,01-4 mm y se observa en los últimos años una tendencia al alza de Breslow mayores de 4 mm. En las mujeres tras el Breslow menor de 1 mm, le sigue en frecuencia el Breslow 1,01-2 mm, observándose también en los últimos años del estudio una tendencia al alza de Breslow entre 2,01-4 mm.

Figura 22. Evolución Breslow categorizado para varones (%) entre 1999-2005

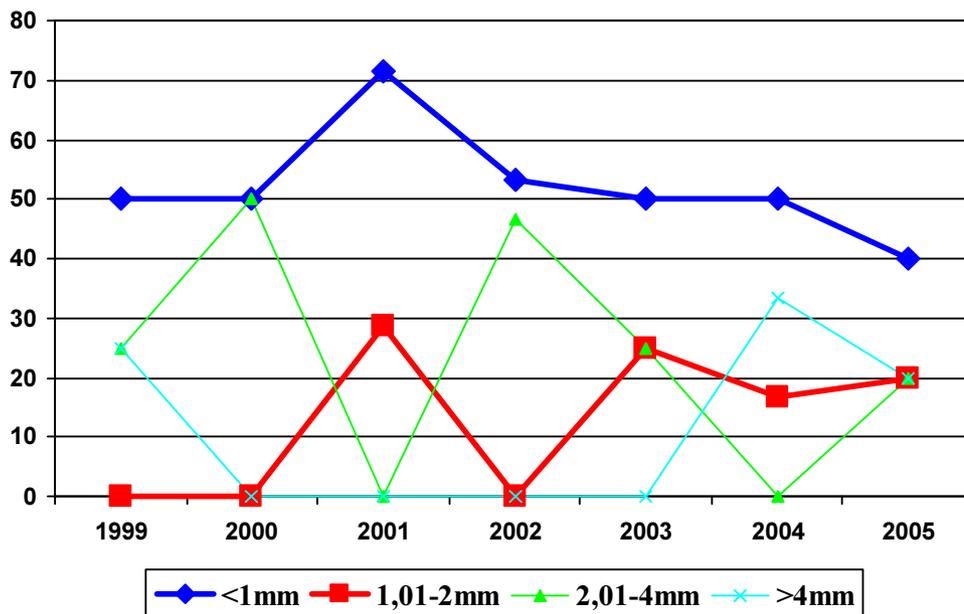
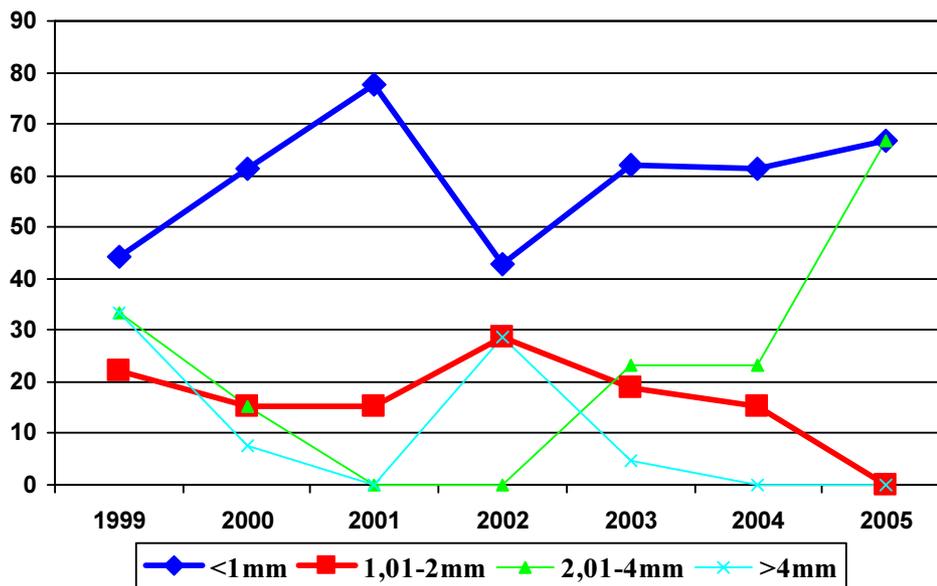


Figura 23. Evolución Breslow categorizado para mujeres (%) entre 1999-2005



—Ulceración histológica.

En cuanto a otros parámetros histológicos con significado pronóstico como la ulceración histológica, ésta se presenta en el 16,5% de los melanomas estudiados, siendo más frecuente en los hombres (23,3%) que en las mujeres (12,5%).

En la tabla 8 se presenta la ulceración en relación al tipo anatomoclínico observándose que los tipos anatomoclínicos que con mayor frecuencia asocian ulceración son el melanoma de extensión superficial y melanoma nodular.

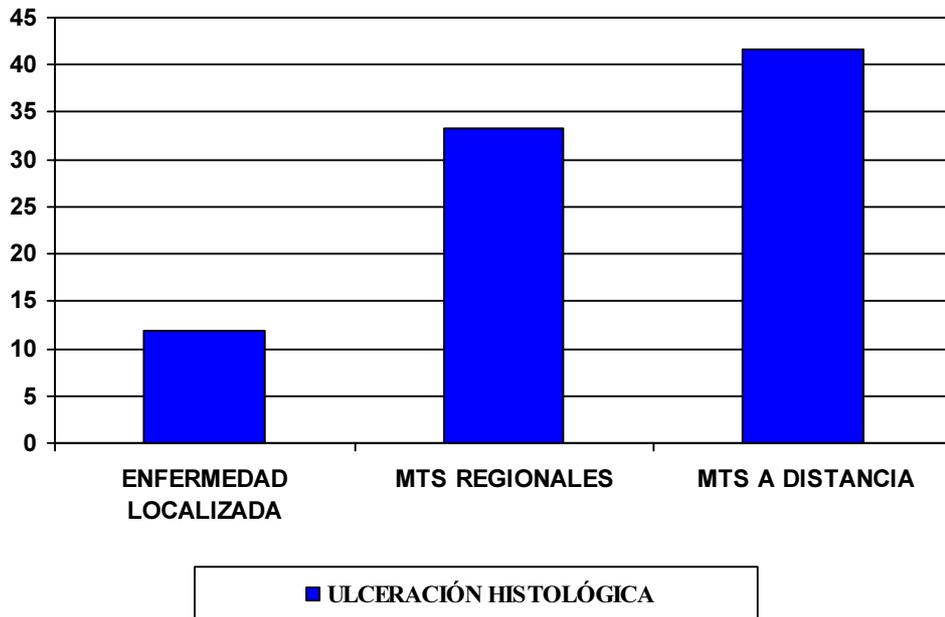
Tabla 8. Ulceración histológica, según sexo y tipo anatomoclínico

	TOTAL n=115	HOMBRES n=43	MUJERES n=72
ULCERACIÓN HISTOLÓGICA	19(16,5)	10(23,3)	9(12,5)
LMM	0(0)	0(0)	0(0)
MES	10(14,1)	3(4,2)	7(9,9)
MLA	3(37,5)	2(25)	1(12,5)
MN	6(35,3)	5(29,4)	1(5,9)
LM	0(0)	0(0)	0(0)
INCLASIFICABLE	0(0)	0(0)	0(0)

LMM: Léntigo maligno melanoma MES: Melanoma de extensión superficial MLA: Melanoma lentiginoso acral MN: Melanoma nodular LM: Léntigo maligno NC: No clasificado

En el estudio se han observado diferencias significativas cuando se compara la ulceración histológica y el estadio de la enfermedad (localizado, metástasis regionales, metástasis a distancia), ya que en el 41,7% de los pacientes con metástasis a distancia y el 33,3 % de los pacientes con metástasis regionales presentaban ulceración del melanoma frente al 11,8% de los pacientes con enfermedad localizada que presentaban ulceración del melanoma ($p= 0,012$), figura 24.

Figura 24. Ulceración (%) en relación con el estadio de la enfermedad



—Regresión histológica.

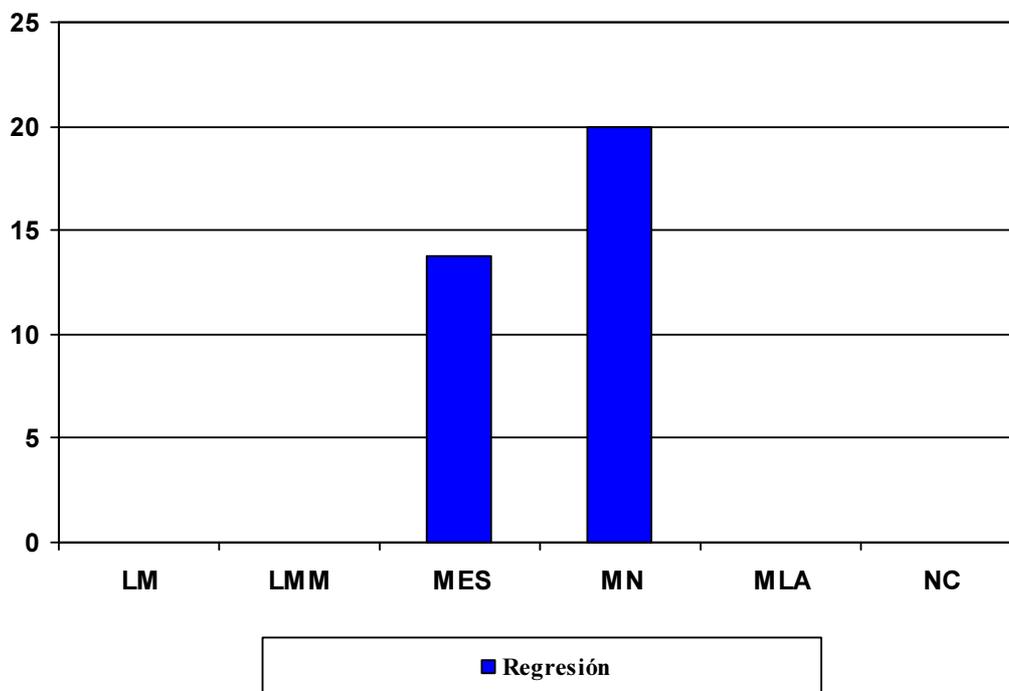
La regresión histológica, se presenta en el 11,9% de los melanomas estudiados, siendo ligeramente superior en las mujeres (12,9%) que en los hombres (10,3%), tabla 9.

Tabla 9. Regresión histológica según sexo

	TOTAL n=101	HOMBRES n=39	MUJERES n=62
REGRESIÓN HISTOLÓGICA	12(11,9)	4(10,3)	8(12,9)

En la figura 25 se observa que existen diferencias significativas en cuanto a la regresión histológica y el tipo anatomoclínico ($p=0,024$), observándose en el melanoma nodular la mayor asociación con regresión (20%), seguido en un menor porcentaje del melanoma de extensión superficial (13,8%).

Figura 25. Tipo anatomoclínico y regresión histológica (%)



LM: Léntigo maligno LMM: Léntigo maligno melanoma MES: Melanoma de extensión superficial
MN: Melanoma nodular MLA: Melanoma lentiginoso acral NC: No clasificado

- Características clínicas.

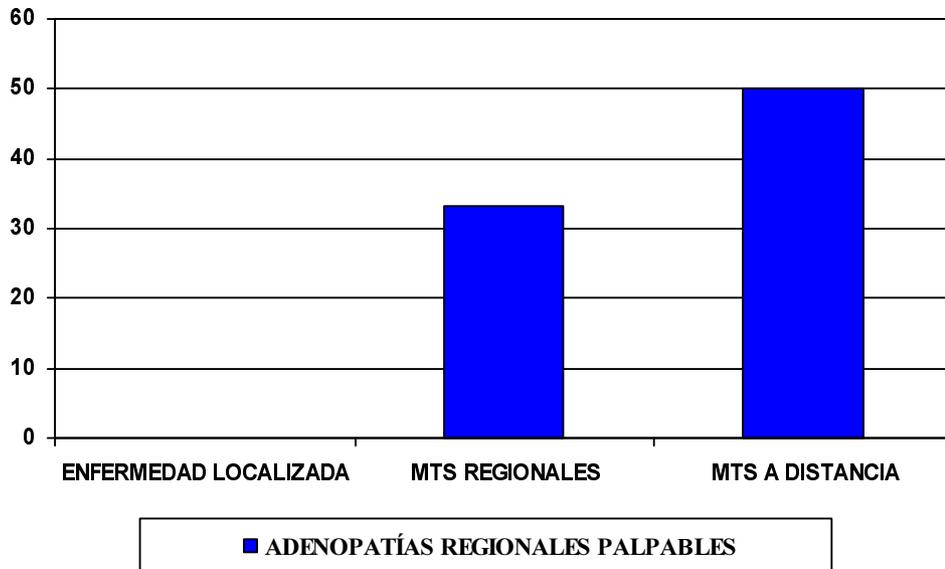
— Adenopatías regionales palpables.

En cuanto a la presencia de adenopatías regionales palpables se encontró que estaban presentes en un 7,1% de los pacientes a lo largo del período de estudio, de los cuales un 10,5% era en varones y 5,3% en mujeres.

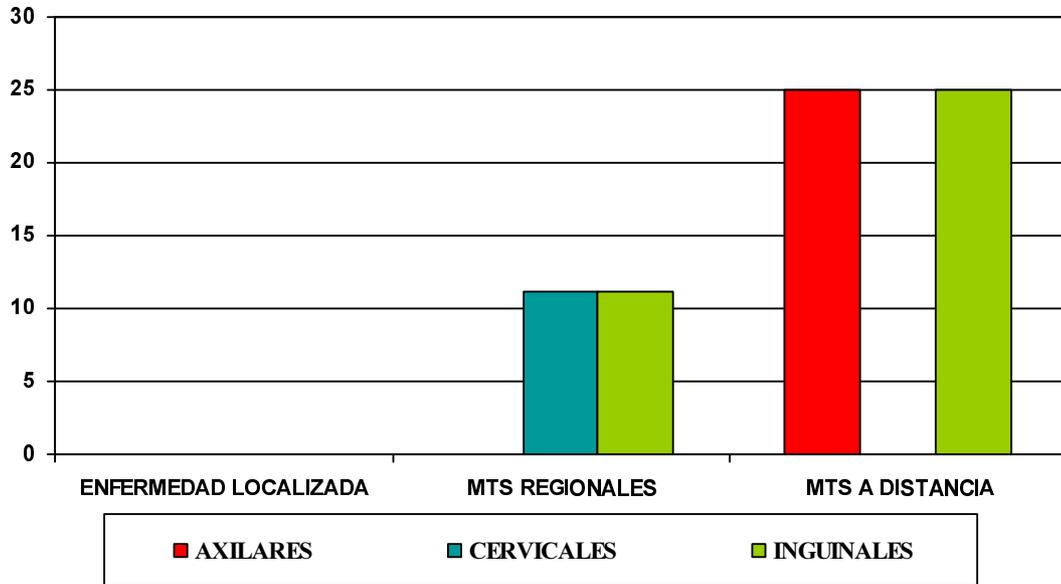
La localización más frecuente fue la inguinal (50%), seguida de la axilar (37,5%) y la cervical (12,5%).

Se encontraron diferencias significativas entre la presencia de adenopatías regionales palpables y el estadio de la enfermedad (localizado, metástasis regionales o metástasis a distancia), encontrándose adenopatías regionales palpables en el 50% de los pacientes que presentaban metástasis a distancia frente al 33,3% que presentaban metástasis regionales ($p < 0,001$), figura 26.

Figura 26. Adenopatías regionales palpables y estadio (%)



También se encontraron diferencias significativas entre la localización de las adenopatías regionales palpables y el estadio ($p < 0,001$), siendo la localización más frecuente la axilar (25%) e inguinal (25%) en estadio IV, siendo para estadio III las más frecuentes las cervicales e inguinales en mucho menor porcentaje (11,1%), figura 27.

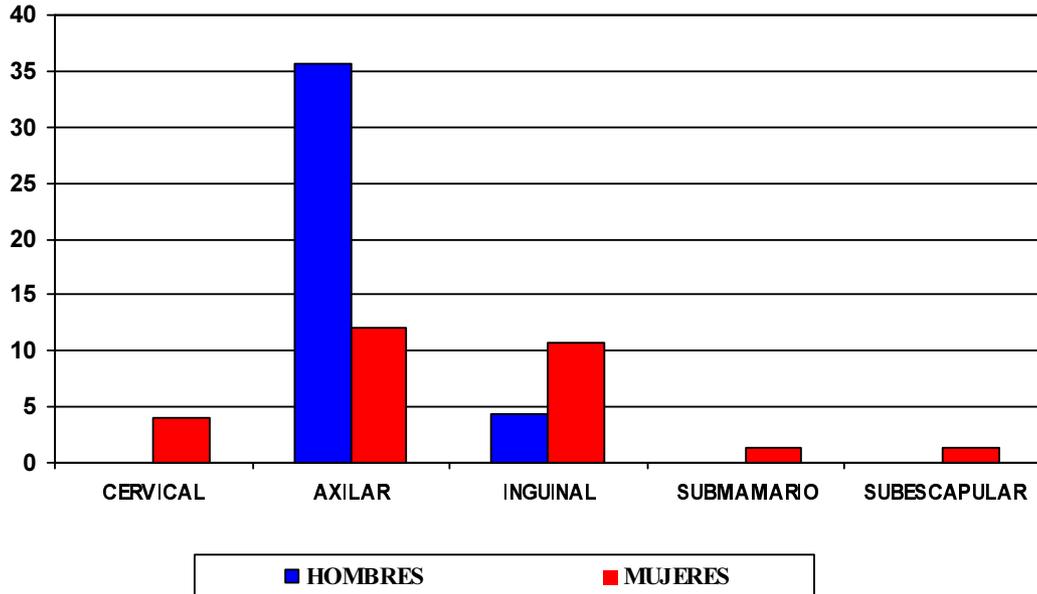
Figura 27. Localización adenopatías regionales palpables y estadio (%)

—Ganglio centinela.

El ganglio centinela fue positivo en un 15,4% de los pacientes a los que se les realizó, encontrando en la mujer un mayor porcentaje de positividad que en los hombres (18,2% y 11,76% respectivamente).

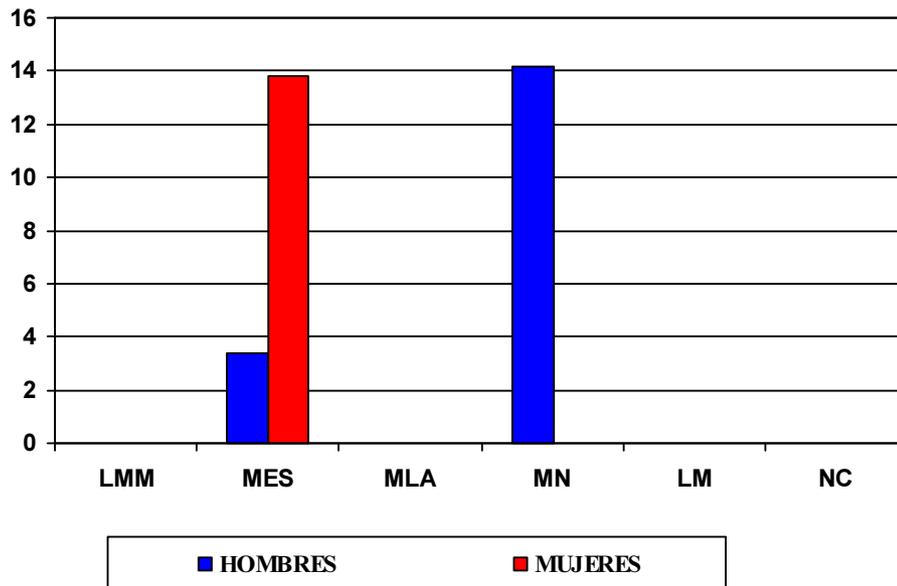
En cuanto a la localización del ganglio centinela, la localización más frecuente fue la axilar (62,5%), seguida de la localización inguinal (25%), cervical (7,5%), submamaria (2,5%) y subescapular (2,5%). En la figura 28 se observa la distribución de la localización por sexo del ganglio centinela que fue significativa ($p= 0,031$), observándose que en los hombres la localización más frecuente fue la axilar (35,6%), seguida de la localización inguinal (4,4%). En la mujer la localización inguinal y axilar fueron similares siendo la localización inguinal más frecuente que en el varón (10,7%).

Figura 28. Localización Ganglio Centinela (%)



En la figura 29 se observa la positividad del ganglio centinela en relación con el tipo anatomoclínico y sexo, observándose todos los casos de positividad en el melanoma de extensión superficial y melanoma nodular.

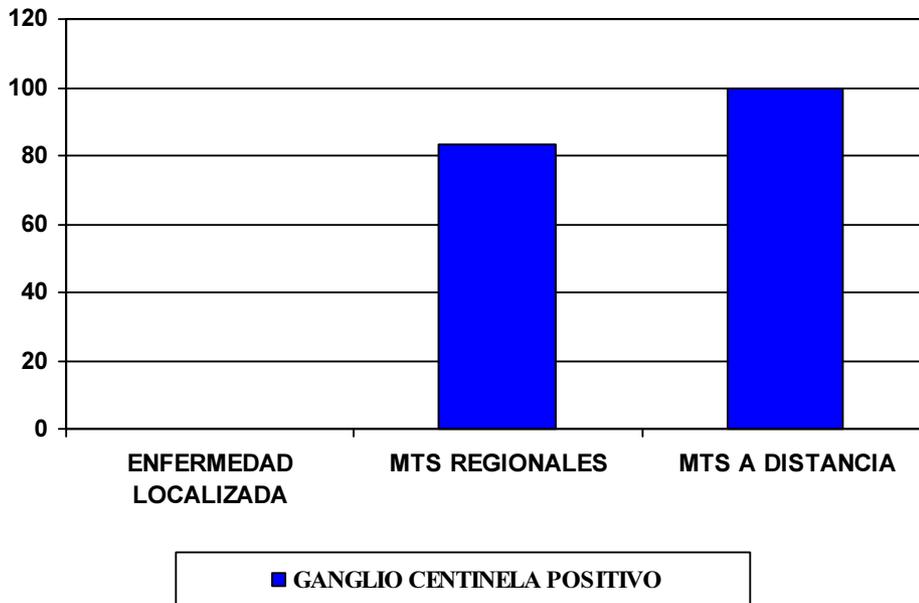
Figura 29. Ganglio centinela positivo en relación tipo anatomoclínico (%)



LMM: Léntigo maligno melanoma MES: Melanoma de extensión superficial MLA: Melanoma lentiginoso acral
 MN: Melanoma nodular LM: Léntigo maligno NC: No clasificado

En el estudio se observaron diferencias significativas entre la positividad del ganglio centinela y el estadio de la enfermedad (localizada, metástasis regionales y a distancia) observándose positividad en el 100% de los pacientes con metástasis a distancia y en el 83,3% de los pacientes con metástasis regionales ($p < 0,001$), figura 30.

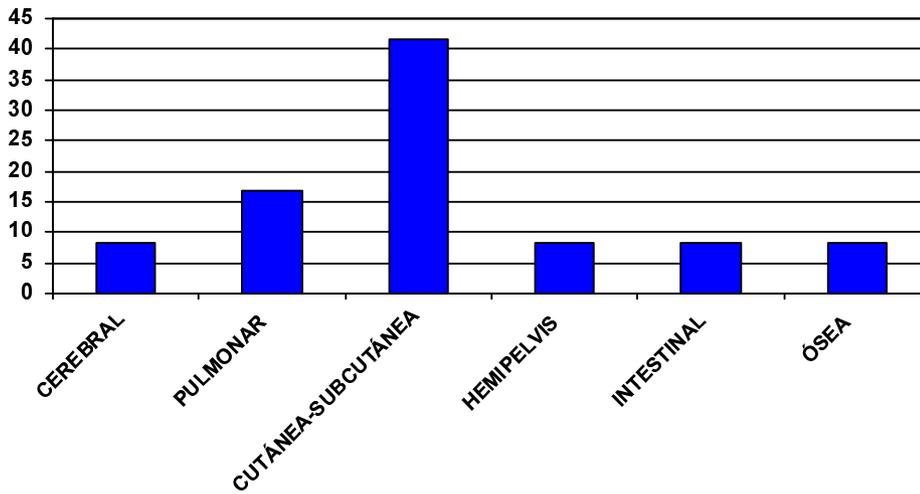
Figura 30. Ganglio centinela positivo y estadio (%)



—Metástasis a distancia.

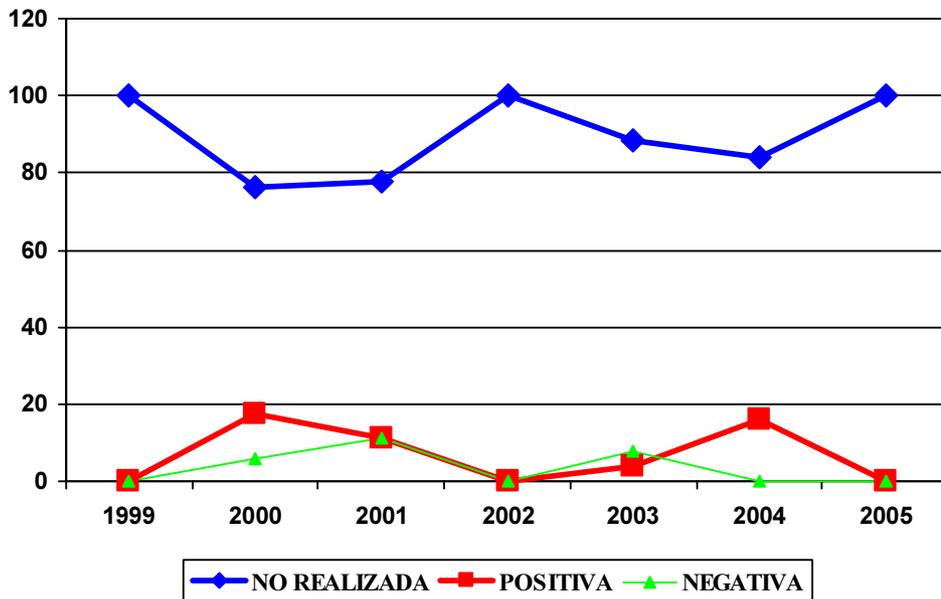
En el estudio se encontraron a lo largo del seguimiento un 10,1% de pacientes con metástasis a distancia, el 10,7% eran mujeres y el 9,1% varones.

Se observaron diferencias significativas entre las localizaciones de las metástasis, siendo la localización más frecuente la cutánea y subcutánea (41,6%), seguida de la localización pulmonar (16,7%) y a mayor distancia la cerebral (8,3%), hemipelvis (8,3%), intestinal (8,3%) y ósea (8,3%) ($p < 0,001$), figura 31.

Figura 31. Localización de las metástasis a distancia (%)

—Linfadenectomía.

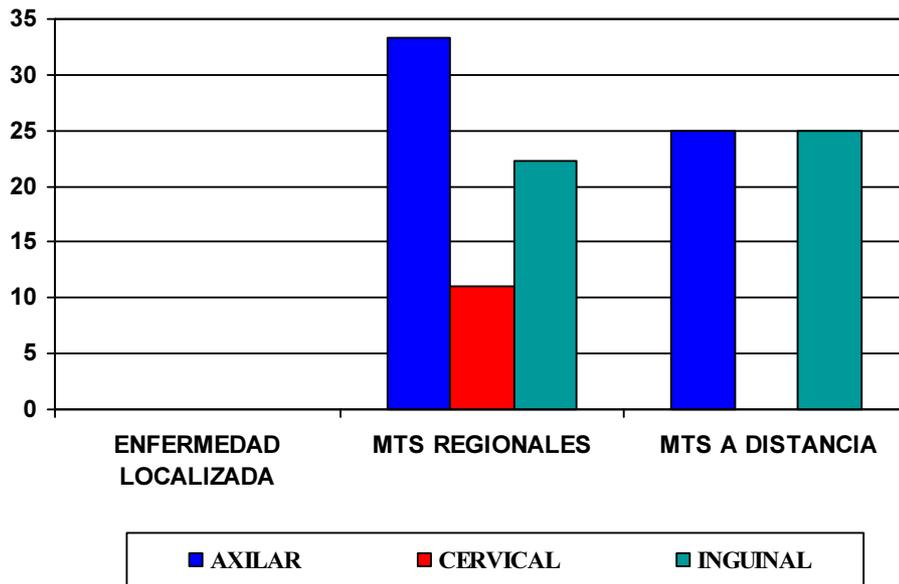
En el estudio, se observó que se realizaron linfadenectomías a un 11,7% de los pacientes. De las linfadenectomías realizadas un 64% fueron positivas, mientras que un 35,9% fueron negativas. En la figura 32 se muestra la evolución de las linfadenectomías a lo largo del estudio.

Figura 32. Linfadenectomías durante el período de estudio 1999-2005

En cuanto al número de ganglios afectados se encontró que el 77,8 % de los pacientes con linfadenectomías positivas presentaban un único ganglio afecto, mientras que presentaban 2 y 3 ganglios un 11,1% de los pacientes respectivamente.

Se observaron diferencias significativas entre la localización de la linfadenectomía y el estadio de la enfermedad (localizado, metástasis regionales y a distancia), ya que cuando existen metástasis a distancia la localización más frecuente de la linfadenectomía es la axilar ($p < 0,001$), figura 33.

Figura 33. Localización de linfadenectomía y estadio (%)



- Características de Laboratorio.

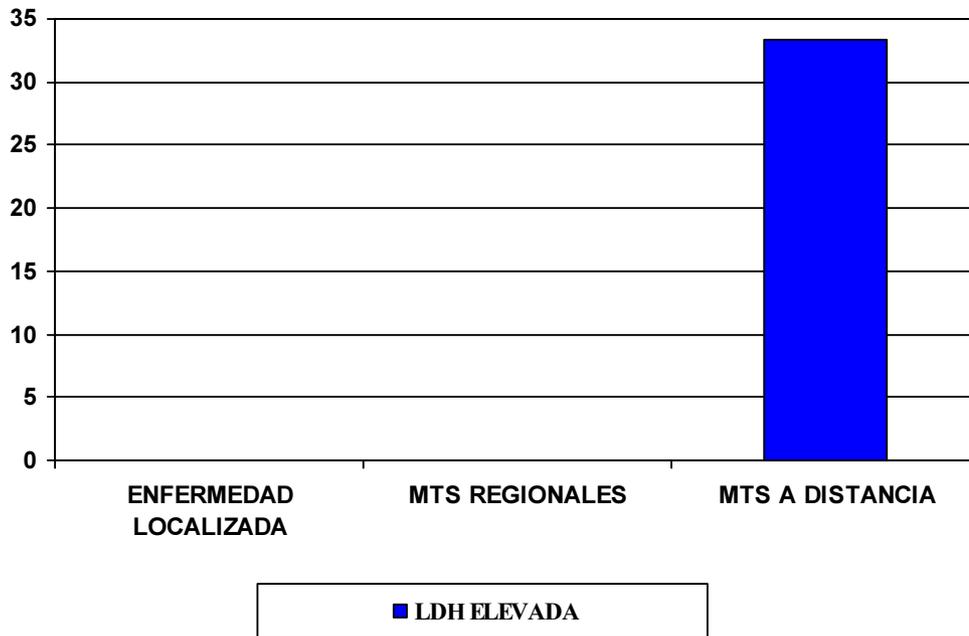
En cuanto a la elevación de la LDH se observó en un 3,3% de los pacientes. En la tabla 10 se observa la distribución de la elevación según el sexo.

Tabla 10. LDH total y distribución por sexo

LDH	TOTAL n=91	VARONES n=29	MUJERES n=62
ELEVADA	3(3,3)	1(3,4)	2(3,2)

Cuando se compararon los niveles de LDH en relación con el estadio (enfermedad localizada, metástasis regionales, metástasis a distancia) se encontraron diferencias significativas ($p < 0,001$) ya que todos los pacientes que registraban valores de LDH elevada, presentaban metástasis a distancia, representando al 33,3% de los pacientes con metástasis a distancia. Figura 34.

Figura 34. LDH y estadio clínico (%)



- Estadiaje clínico patológico.

—Estadio clínico.

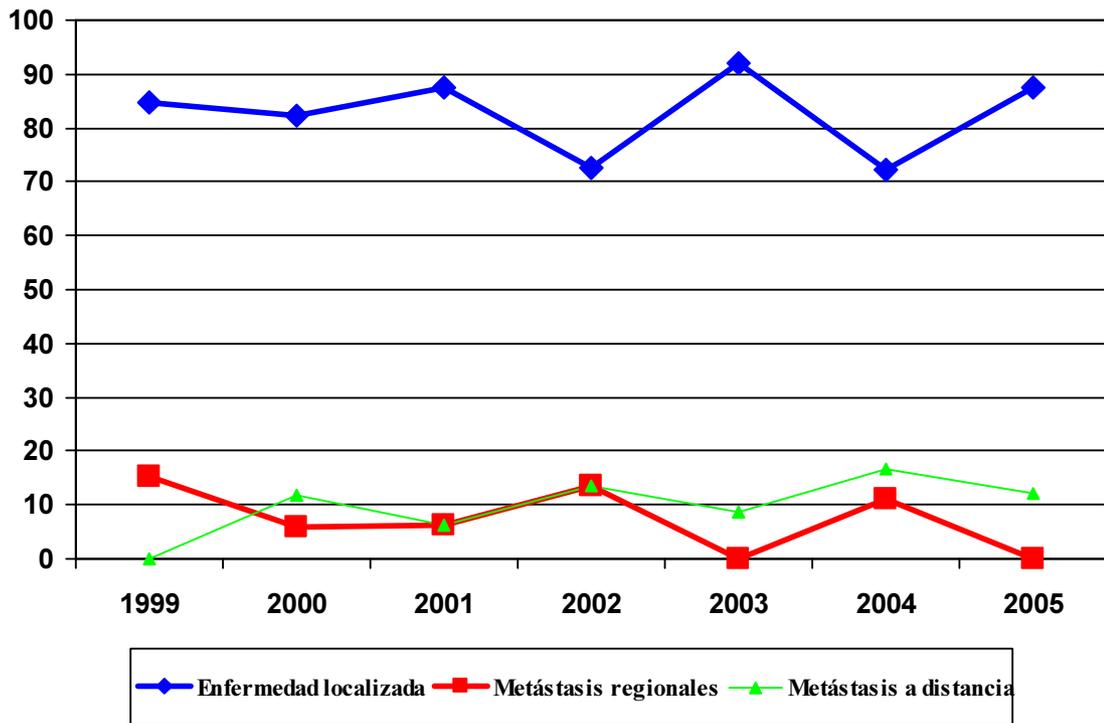
En cuanto al estadio clínico, la mayoría de pacientes se encontraban en estadio de enfermedad localizada (82,4%), mientras que un 7,6% de los pacientes del estudio presentaron metástasis regionales a lo largo del seguimiento y un 10,1% metástasis a distancia. En la tabla 11 se observa la distribución del estadio según el sexo.

Tabla 11. Estadio clínico según total y por sexo

ESTADIO	TOTAL n=119	VARONES n=44	MUJERES N=75
ENFERMEDAD LOCALIZADA	98(82,4)	36(81,8)	62(82,7)
METÁSTASIS REGIONALES	9(7,6)	4(9,1)	5(6,7)
METÁSTASIS A DISTANCIA	12(10,1)	4(9,1)	8(10,7)

En la figura 35 se observa la evolución del estadio a lo largo de los años del estudio, siendo el estadio localizado, el estadio de más frecuente diagnóstico.

Figura 35. Evolución Estadio (%) entre 1999-2005



—TNM patológico.

En la tabla 12 se describe el TNM patológico de los pacientes del estudio según sexo, estando el mayor porcentaje de pacientes en el estadio T1aN0M0 (30,8%), seguido del T1S N0M0 (19,7%) y del T3a N0M0 (11,1%).

Tabla 12. TNM patológico

TNM PATOLÓGICO	TOTAL n=117	VARONES n=44	MUJERES n=73
TIS N0M0	23(19,7)	5(11,4)	18(24,7)
T1a N0M0	36(30,8)	14(31,8)	22(30,1)
T1bN0M0	4(3,4)	3(6,8)	1(1,4)
T2aN0M0	10(8,5)	4(9,1)	6(8,2)
T2bN0M0	1(0,85)	0(0)	1(1,4)
T3aN0M0	13(11,1)	5(11,4)	8(11)
T3bN0M0	5(4,3)	3(6,8)	2(2,7)
T4aN0M0	1(0,85)	0(0)	1(1,4)
T4bN0M0	3(2,6)	2(4,5)	1(1,4)
TN1aM0	4(3,4)	1(2,3)	3(4,1)
TN1bM0	3(2,6)	3(6,8)	0(0)
TN2aM0	0(0)	0(0)	0(0)
TN2cM0	2(1,7)	1(2,3)	1(1,4)
TN3M0	0(0)	0(0)	0(0)
TNM1	4(3,4)	1(2,3)	3(4,1)
TNM2	2(1,7)	1(2,3)	1(1,4)
TNM3	6(5,1)	1(2,3)	5(6,8)

T1 (≤ 1.0 mm) (a: Sin ulceración y nivel II/III b: Con ulceración o nivel IV/V)

T2 (1.01-2.0 mm) (a: Sin ulceración b: Con ulceración)

T3 (2.01-4.0 mm) (a: Sin ulceración b: Con ulceración)

T4 (> 4.0 mm) (a: Sin ulceración b: Con ulceración)

N1 (1 ganglio) (a: micrometástasis b: macrometástasis)

N2 (2-3 ganglios) (a: micrometástasis b: macrometástasis c: Metástasis en tránsito/ Satelitosis sin metástasis ganglionar)

N3 (4 o más ganglios metastáticos, o ganglios principales, o metástasis en tránsito/ satelitosis con metástasis ganglionar.)

M1a (Cutánea, subcutánea o ganglionares) (LDH normal).

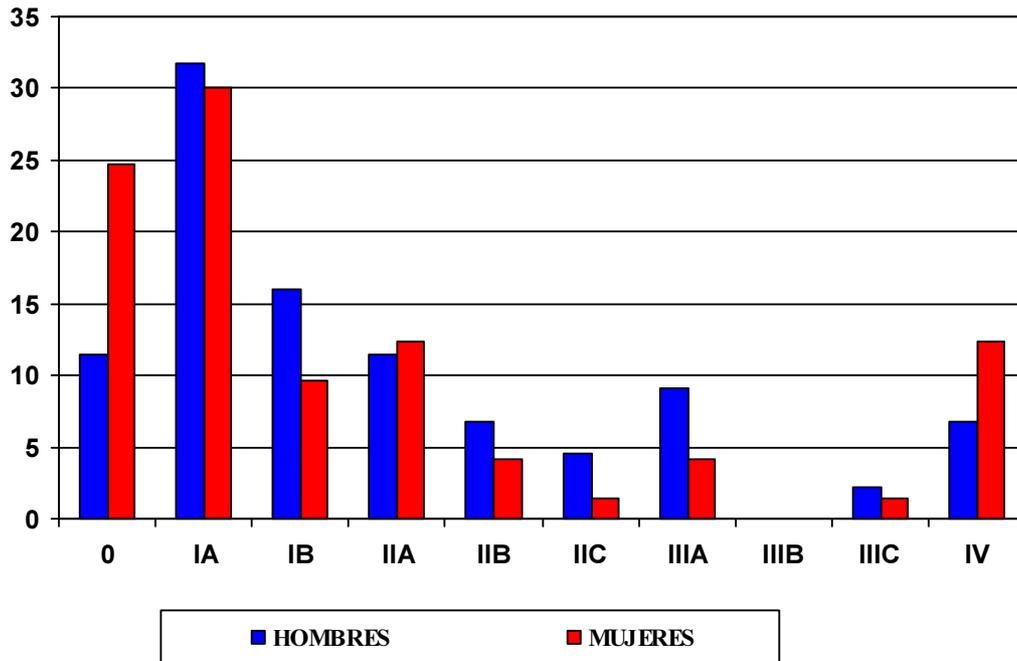
M1b (Metástasis Pulmonares) (LDH normal).

M1c (Otras Metástasis viscerales LDH normal o cualquier metástasis a distancia con LDH elevada).

—Clasificación AJCC.

En la figura 36 se expresa la distribución por sexo de la clasificación de la AJCC, donde se observa que la mayoría de pacientes están en el estadio IA en ambos sexos, seguido en las mujeres por el estadio 0 y en los hombres por el estadio IB. En las mujeres existe un alto porcentaje en estadio IV.

Figura 36. Clasificación AJCC (%)



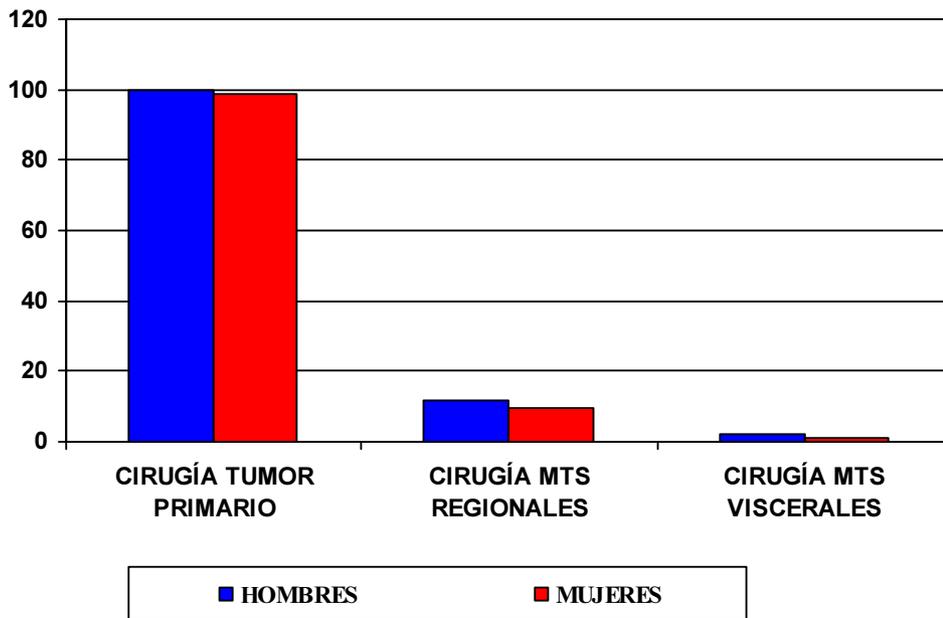
0	(Tis N0 M0)
IA	(T1a N0M0)
IB	(T1bN0M0) (T2a N0M0)
IIA	(T3b N0M0) (T4a N0M0)
IIB	(T4bN0M0) (T1-4a N0M0)
IIC	(T1-4b N0M0)
IIIA	(T1-4b N1a M0) (T1-4bN2a M0)
IIIB	(T1-4a N1a M0) (T1-4a N2a M0) (T1-4a/b N1b M0) (T1-4b N2b M0) (T1-4b N2c M0)
IIIC	(Cualq. T N2b M0) (Culq. T N3 M0)
IV	(Cualq. T, Cualq M1)

- Tratamiento.

—Tratamiento quirúrgico.

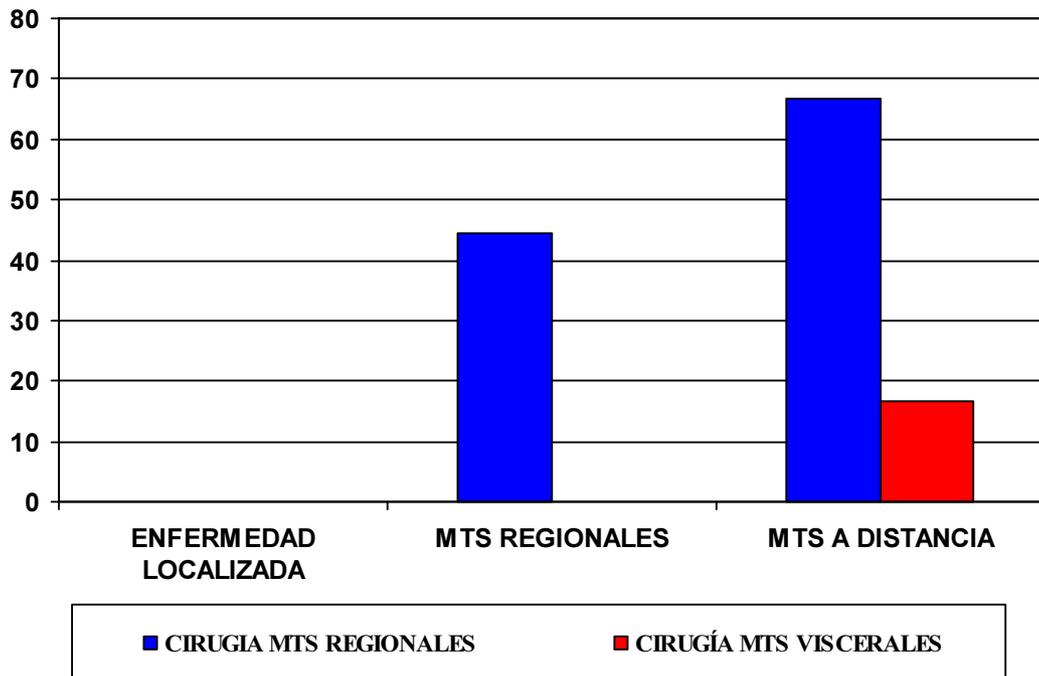
En cuanto al tratamiento del melanoma, el 99,2% de los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico del tumor primario, el 10,2 % de los pacientes cirugía de las metástasis regionales y un 1,7% de los pacientes recibieron cirugía de las metástasis viscerales. En la figura 37 se observa la distribución del tratamiento por sexo.

Figura 37. Tratamiento quirúrgico (%) según sexo.



En el estudio se observaron diferencias significativas en cuanto al tratamiento quirúrgico de las metástasis regionales y viscerales en función del estadio de la enfermedad ($p < 0,001$) en ambos tratamientos. En el caso de la cirugía de las metástasis regionales se realizó en el 66,7% de los pacientes con metástasis a distancia y en el 44,4% de los pacientes con metástasis regionales. En el caso de cirugía de las metástasis viscerales se realizó en el 16,7% de los pacientes con metástasis viscerales, figura 38.

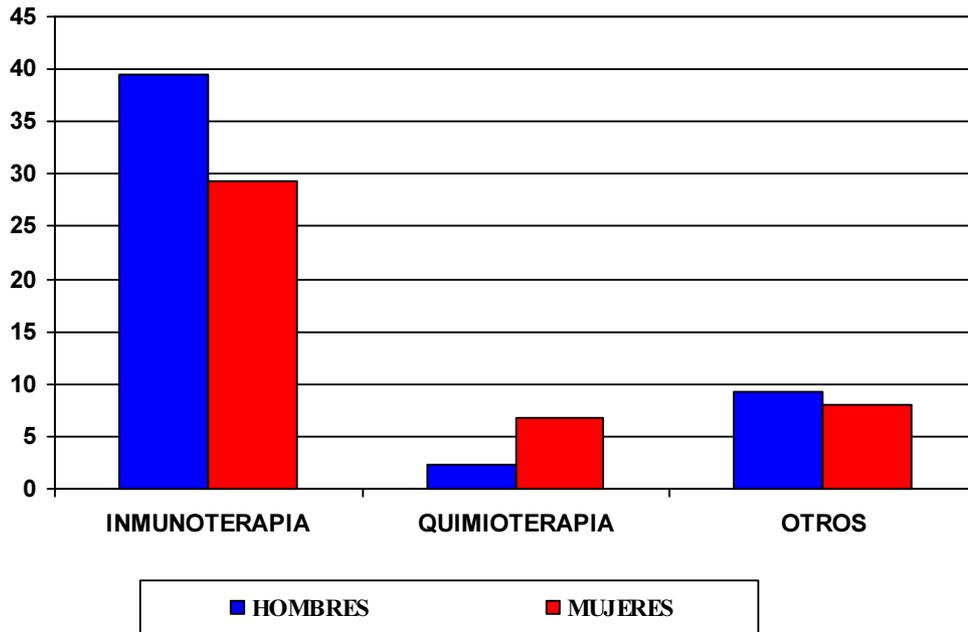
Figura 38. Tratamiento quirúrgico de metástasis regionales o viscerales y estadio (%)



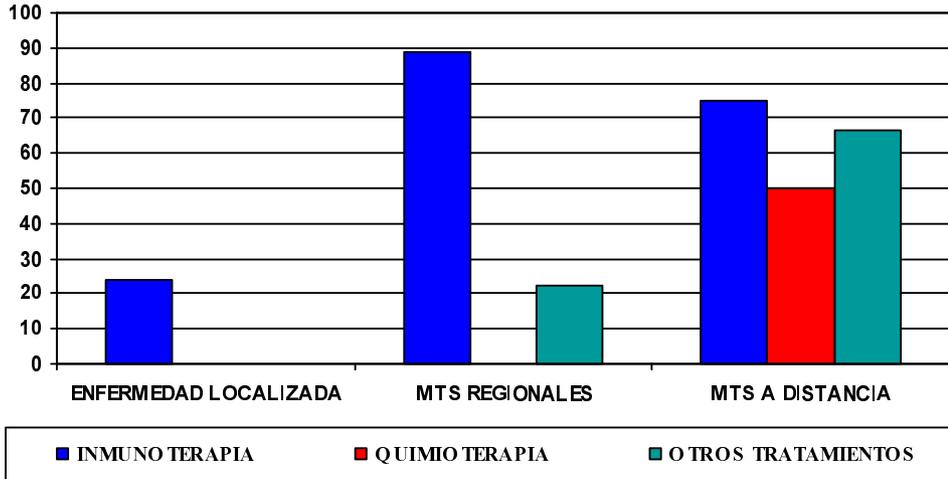
—Tratamiento no quirúrgico.

En cuanto al tratamiento no quirúrgico; un porcentaje importante de pacientes recibió tratamiento con inmunoterapia (33,1%) (Interferón (IFN) a altas y bajas dosis), de los cuales un 66% recibió interferón a dosis bajas (3 millones de unidades de IFN alfa 2b subcutáneas 3 veces en semana durante dos años) y un 33% recibió interferón a altas dosis (IFN alfa 2b 20 millones de unidades iv durante 5 días a la semana cuatro semanas y luego 10 millones subcutáneos 3 veces en semana 48 semanas). Un menor porcentaje de los pacientes recibió tratamiento con quimioterapia (5,1%) y un 8,5% recibió otros tratamientos (ej.radioterapia). En la figura 39 se observa la distribución del tratamiento no quirúrgico según el sexo.

Figura 39. Tratamiento no quirúrgico (%)



Se observaron diferencias significativas entre estadio y tratamiento no quirúrgico; así recibieron inmunoterapia la mayoría de los paciente con metástasis regionales (88,9%) y con metástasis a distancia (75%) y tan sólo un 24% de los pacientes con enfermedad localizada ($p < 0,001$). En cuanto al tratamiento con quimioterapia lo recibieron el 50% de los pacientes con metástasis a distancia ($p < 0,001$) y en cuanto a otros tratamientos como la radioterapia los recibieron sobre todo pacientes con metástasis a distancia (66,7%) y un pequeño porcentaje de pacientes con metástasis regionales (22,2%) ($p < 0,001$). Figura 40.

Figura 40. Tratamiento inmunoterapia, quimioterapia, otros y estadio (%)

- Éxito por melanoma.

En cuanto al éxito por melanoma se observó en un 5,5% de los pacientes a lo largo del estudio, con porcentajes similares en varones (5,4%) y mujeres (5,6%).

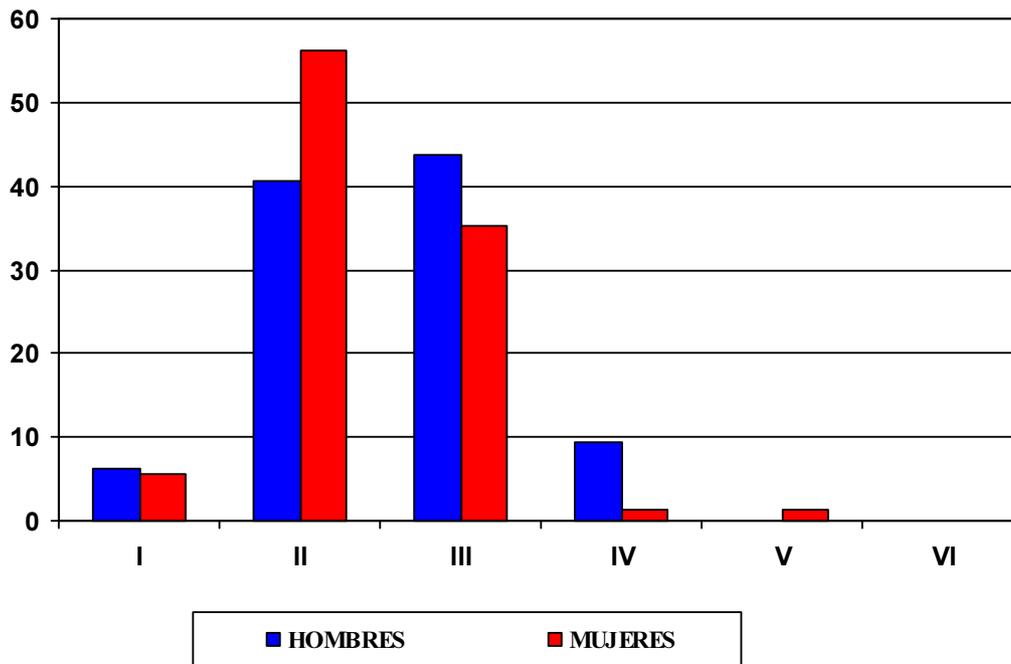
Todos los pacientes que fallecieron por melanoma presentaban metástasis a distancia y representaron el 50% de los pacientes en estadio IV ($p < 0,001$).

2. CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS, FOTOTIPO Y EXPOSICIÓN RUV.

2.1 Fototipo y distribución por sexo.

En cuanto a las características fenotípicas de los pacientes diagnosticados de melanoma en el estudio, se registraron las características del fototipo observándose que la mayoría de pacientes presentaban un fototipo II (51,5%), seguido del fototipo III (37,9%). En la figura 41 se observa la distribución del fototipo según el sexo, siendo para los hombres el fototipo III el más frecuente a diferencia de lo que ocurre en las mujeres.

Figura 41. Fototipo según sexo (%)



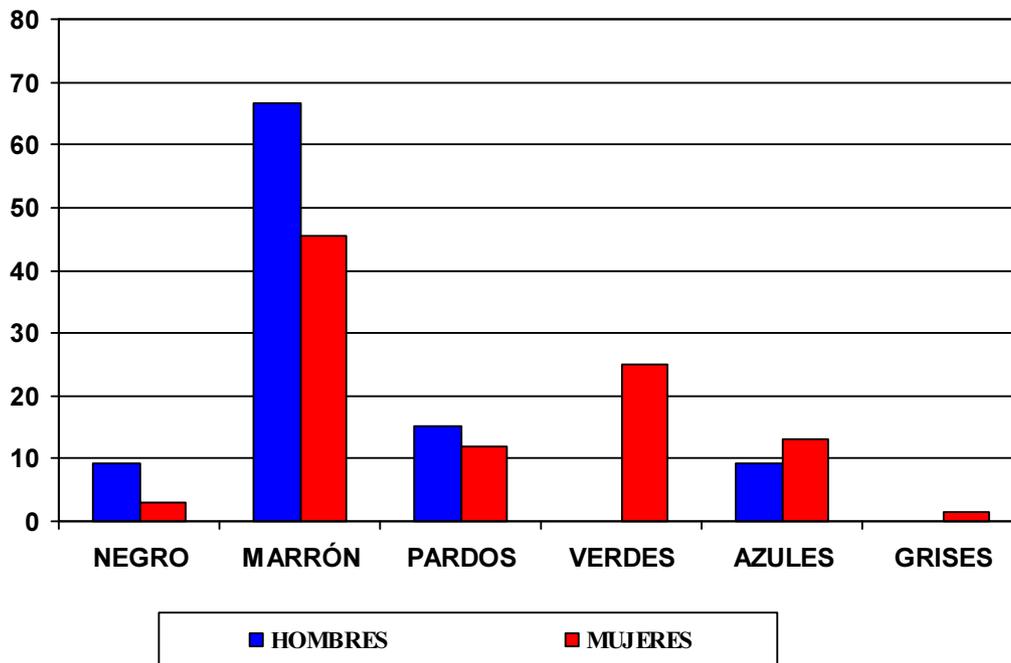
FOTOTIPO

I. Se broncea mal, siempre se quema II. Se broncea mal, casi siempre se quema III. Bronceado gradual, se quema poco. IV. Se broncea bien, se quema mínimamente. V. Bronceado intenso, raramente se quema VI. Piel pigmentada que no se quema

2.2 Color de ojos y distribución por sexo.

En cuanto al color de ojos, la mayoría de los pacientes presentaba ojos de color marrón (52,5%), seguido del color verde (16,8%) y del pardo (12,9%), sin embargo en la figura 42 presentamos las características del color de los ojo según el sexo y se observa como los hombres presentan con mayor frecuencia ojos oscuros (marrones, pardos y negros) que las mujeres (marrones, verdes y azules) ($p= 0,025$).

Figura 42. Color de ojos según sexo (%)



2.3 Color de pelo y distribución por sexo.

En cuanto al color del pelo, el 52,5% de los pacientes presentaban color de pelo castaño, seguido del color negro (24,8%), rubio (20,8%) y pelirrojo (2%). En la tabla 13 se observa como se mantienen aproximadamente los mismos porcentajes según el sexo.

Tabla 13. Color de pelo y según sexo

COLOR DEL PELO	TOTAL n=101	VARONES n=33	MUJERES n=68
NEGRO	25(24,8)	10(30,3)	15(22,1)
CASTAÑO	53(52,5)	17(51,5)	36(52,9)
RUBIO	21(20,8)	6(18,2)	15(22,1)
PELIROJO	2(2)	0(0)	2(2,9)

2.4 Tipo de exposición solar y distribución por sexo.

En cuanto a la exposición solar, la mayoría de los pacientes (81,8%) referían haber tenido una exposición solar intermitente mientras que un 18,2% de los pacientes refería exposición solar constante. En la tabla 14 se observa la distribución de la exposición solar por sexo.

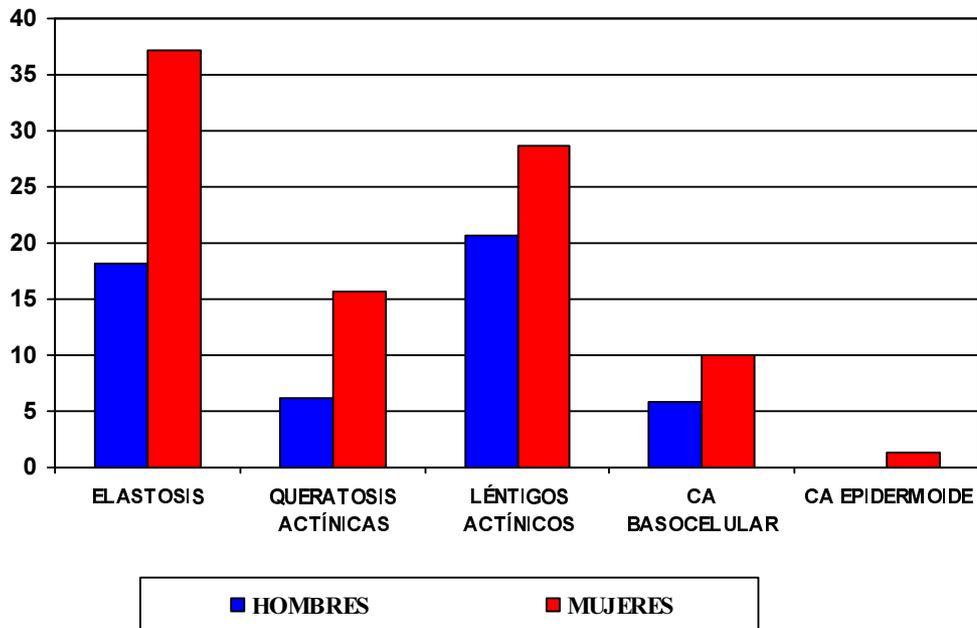
Tabla 14. Tipo de exposición solar según sexo

TIPO DE EXPOSICIÓN SOLAR	TOTAL n=99	VARONES n=32	MUJERES n=67
INTERMITENTE	81(81,8)	29(90,6)	52(77,6)
CONSTANTE	18(18,2)	3(9,4)	15(22,4)

2.5 Daños actínicos y distribución por sexo.

Se recogieron los daños actínicos observándose que la elastosis solar es el daño actínico que aparece con más frecuencia (31,1%), seguido de la presencia de léntigos actínicos (26%), queratosis actínicas (12,6%) y en menor porcentaje de la presencia de otras neoplasias cutáneas no melanoma; carcinomas basocelulares en un 8,7% de los pacientes y carcinoma epidermoide en 1% de los pacientes. En la figura 43 se observa la distribución de los daños actínicos según sexo, presentando las mujeres en general mayores porcentajes de daño solar. Existen diferencias significativas en cuanto a la presencia de elastosis solar y sexo, estando presente en un 37,1% de las mujeres y tan sólo en un 18,2% de los varones ($p=0,041$).

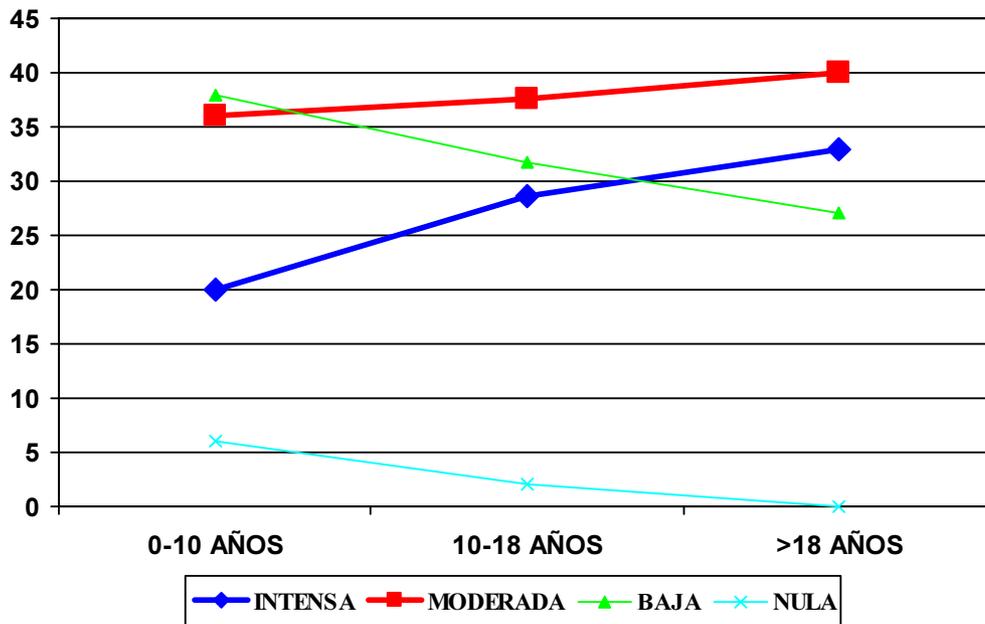
Figura 43. Daños actínicos según sexo (%)



2.6 Grado de exposición solar.

En cuanto al grado de exposición solar, se observa que en general la mayoría de los pacientes han estado expuestos al sol de manera moderada (50-120 horas /año) a lo largo de su vida (50% de los pacientes), un 30% de los pacientes refiere un grado de exposición solar bajo (menor de 50 horas /año) y un 20% de los pacientes un grado de exposición solar intensa (mayor de 120 horas /año). En la figura 44 se representa el grado de exposición solar en diferentes etapas de la vida, antes de los 10 años, entre los 10-18 años y después de los 18 años, observándose como un elevado porcentaje de pacientes tuvieron un grado de exposición solar moderada e intensa en la infancia y además como aumenta la intensidad de la exposición solar con la edad.

Figura 44. Grado de exposición solar (%)

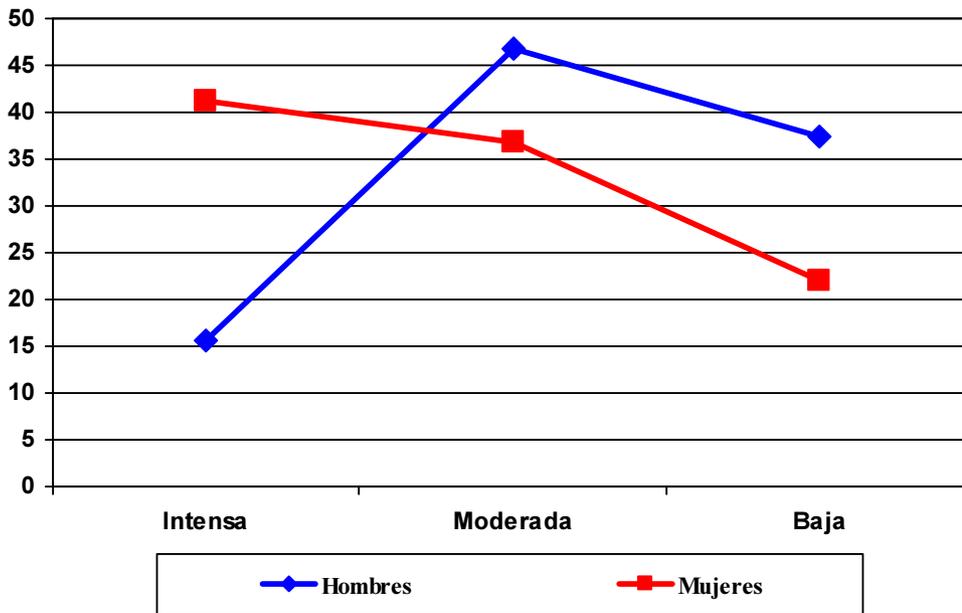


Grado de Exposición solar:

Intensa (>120 horas/año) Moderada (50-120 horas/año) Baja (<50 horas/año) Nula

Existen diferencias significativas en el grado de exposición solar en mayores de 18 años según el sexo, ya que el porcentaje de mujeres que presentan exposición solar intensa es del 41,2% respecto al 15,6% de varones ($p= 0,034$). En la figura 45 se observa el grado de exposición solar para mayores de 18 años según el sexo.

Figura 45. Grado de exposición solar (%) en mayores de 18 años según sexo

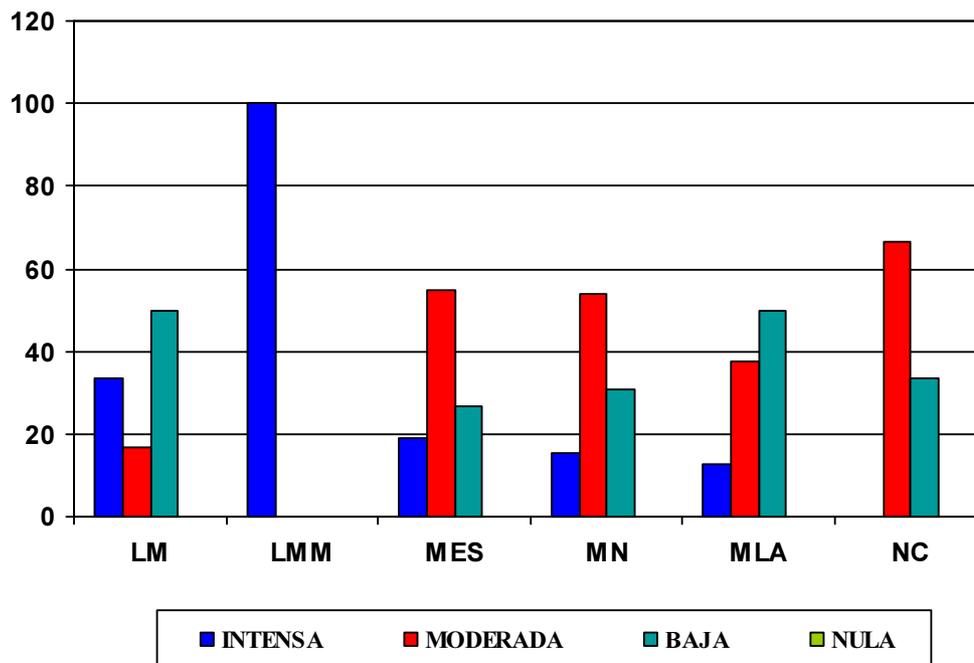


Grado de Exposición solar:

Intensa (>120 horas/año) Moderada (50-120 horas/año) Baja (<50 horas/año) Nula

En la figura 46 se observan diferencias significativas ($p= 0,047$) entre el grado de exposición solar total y el tipo anatomoclínico, reflejándose un mayor grado exposición solar (intensa >120 horas /año) para el tipo anatomoclínico léntigo maligno melanoma (100% de los pacientes) frente a exposiciones solares moderadas (50-120 horas/año) para los tipos anatomoclínicos melanoma de extensión superficial (54,7% de los pacientes) y melanoma nodular (53,8% de los pacientes).

Figura 46. Exposición solar total (%) según tipo anatomoclínico



Grado de Exposición solar:

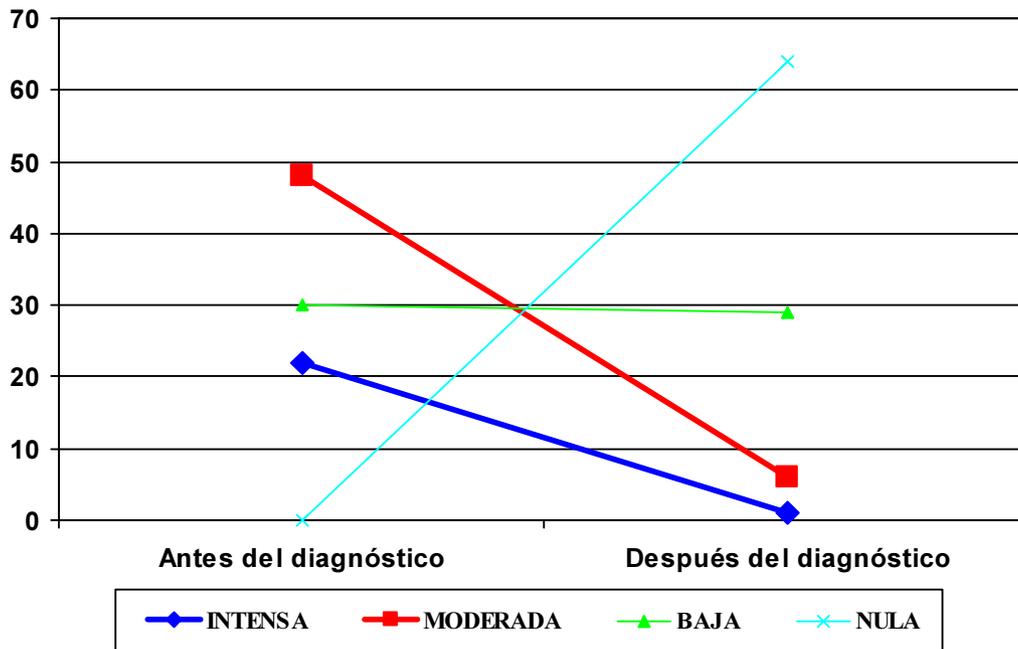
Intensa (>120 horas/año) Moderada (50-120 horas/año) Baja (<50 horas/año) Nula

Tipo Anatomoclínico:

LM: Léntigo maligno LMM: Léntigo maligno melanoma MES: Melanoma de extensión superficial MN: Melanoma nodular MLA: Melanoma lentiginoso acral NC: No clasificado

En la figura 47 se compara la exposición solar antes del diagnóstico de melanoma con la exposición solar después del diagnóstico de melanoma, observándose que tras el diagnóstico de melanoma los pacientes se exponen menos al sol.

Figura 47. Grado de exposición solar (%) antes y después del diagnóstico de melanoma



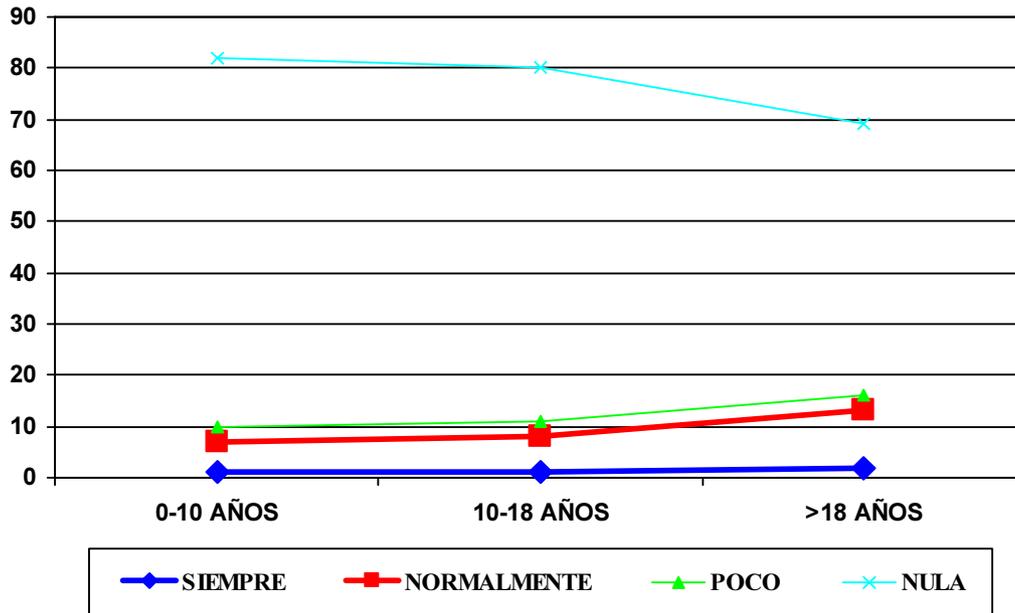
Grado de Exposición solar:

Intensa (>120 horas/año) Moderada (50-120 horas/año) Baja (<50 horas/año) Nula

2.7 Uso factor de protección solar.

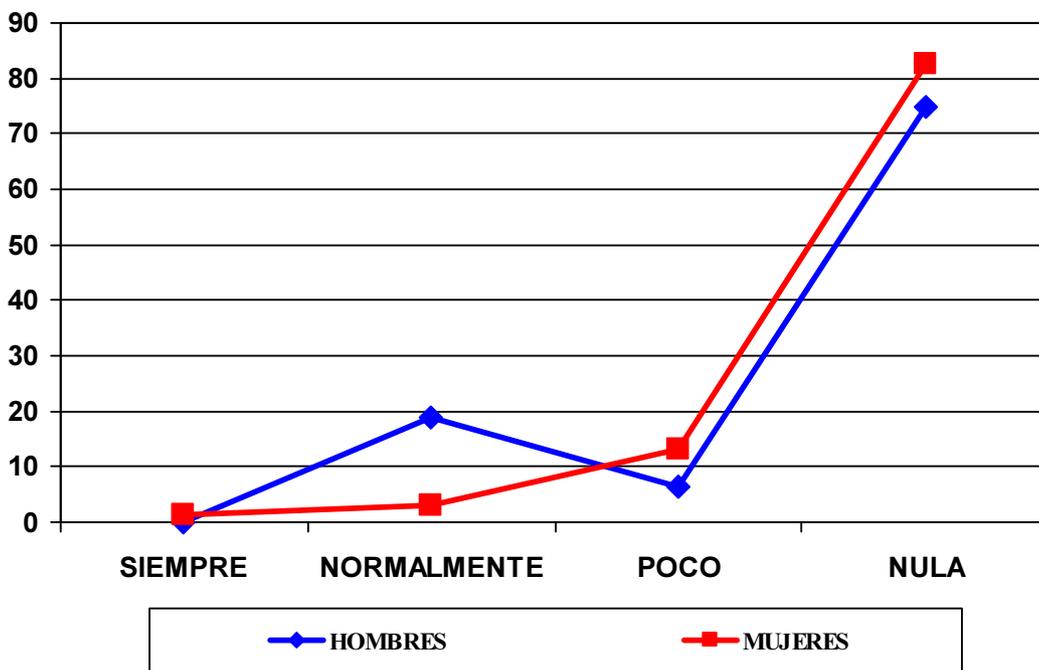
En cuanto al uso de factor de protección solar se representa en la figura 48 según las edades, observándose que un elevado porcentaje de pacientes no ha usado nunca factor de protección solar a lo largo de su vida.

Figura 48. Uso de factor de protección solar según edades (%)



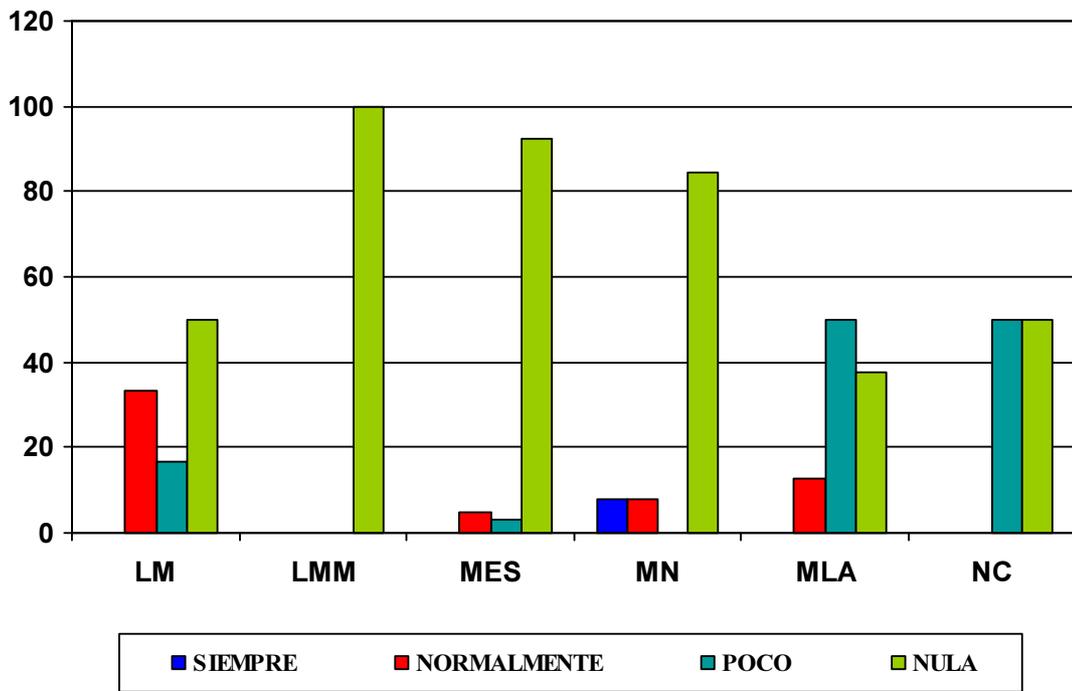
Existen diferencias significativas en el uso del factor de protección solar entre los 10-18 años según el sexo, observándose que existe un mayor porcentaje de varones que utilizan factor de protección solar normalmente (18,8%) respecto a las mujeres (2,9%) ($p=0,037$), figura 49.

Figura 49. Utilización de factor de protección solar entre 10-18 años (%)



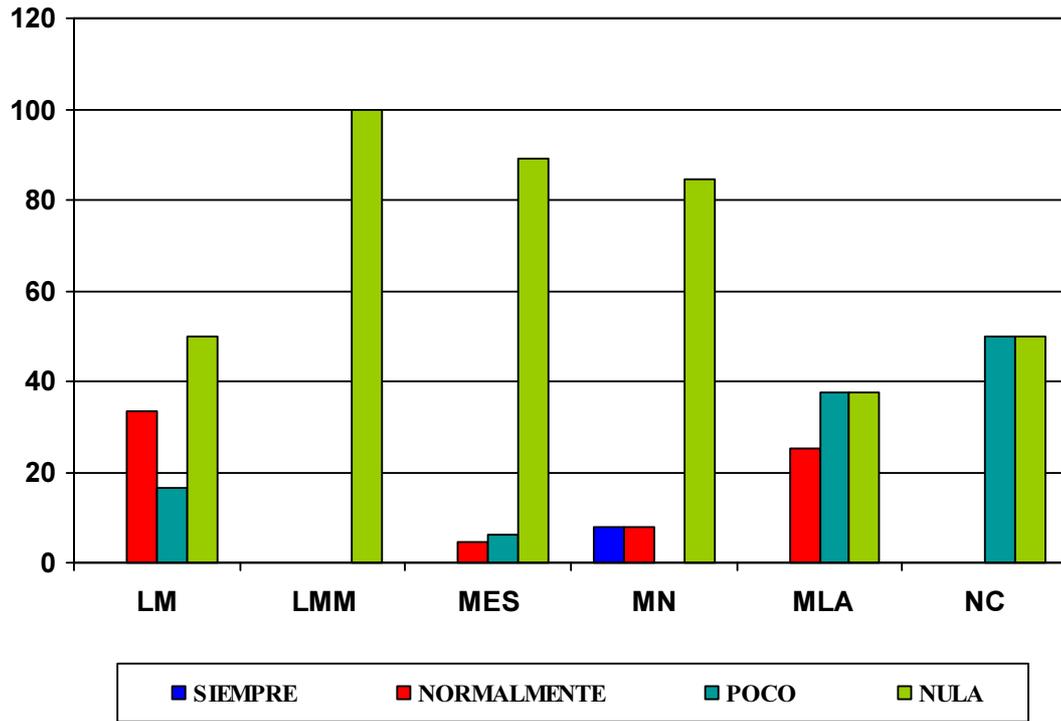
En la figura 50 y 51 se observan diferencias significativas en cuanto al uso de factor de protección solar en la infancia (menores de 10 años) y entre 10-18 años y tipo anatomoclínico observándose ausencia de protección solar sobre todo en el léntigo maligno melanoma, melanoma de extensión superficial y nodular ($p < 0,001$).

Figura 50. Factor de protección solar (0-10 años) y tipo Anatomopatológico (%)



LM: Léntigo maligno LMM: Léntigo maligno melanoma MES: Melanoma de extensión superficial
MN: Melanoma nodular MLA: Melanoma lentiginoso acral NC: No clasificado

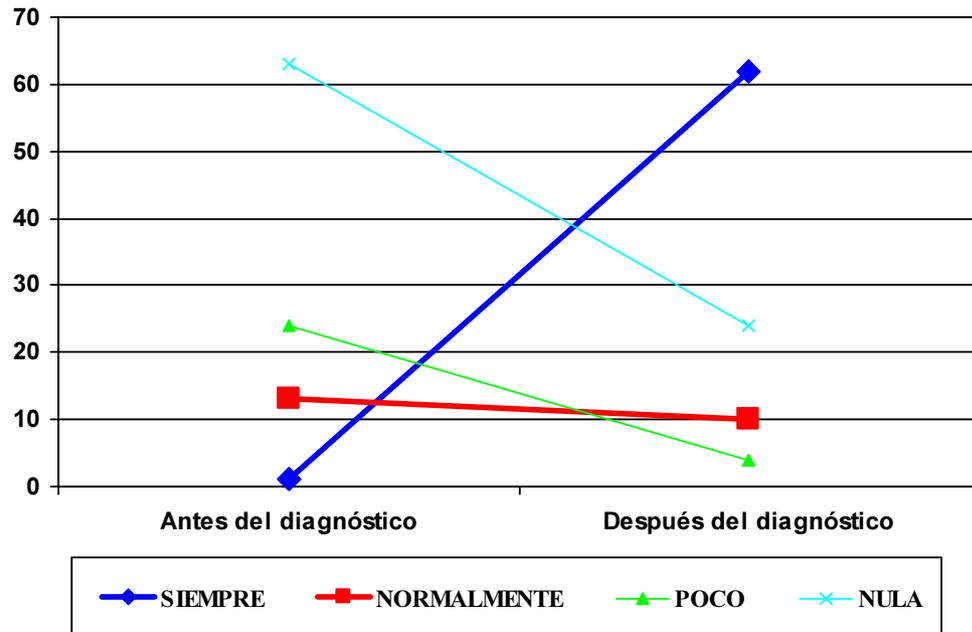
Figura 51. Factor de protección solar (10-18 años) y tipo Anatomopatológico (%)



LM: Léntigo maligno LMM: Léntigo malignomelanoma MES: Melanoma de extensión superficial
 MN: Melanoma nodular MLA: Melanoma lentiginoso acral NC: No clasificado

En la figura 52 se compara el uso de factor de protección solar antes y después del diagnóstico de melanoma, donde se observa que tras el diagnóstico de melanoma un elevado porcentaje de pacientes utiliza protección solar.

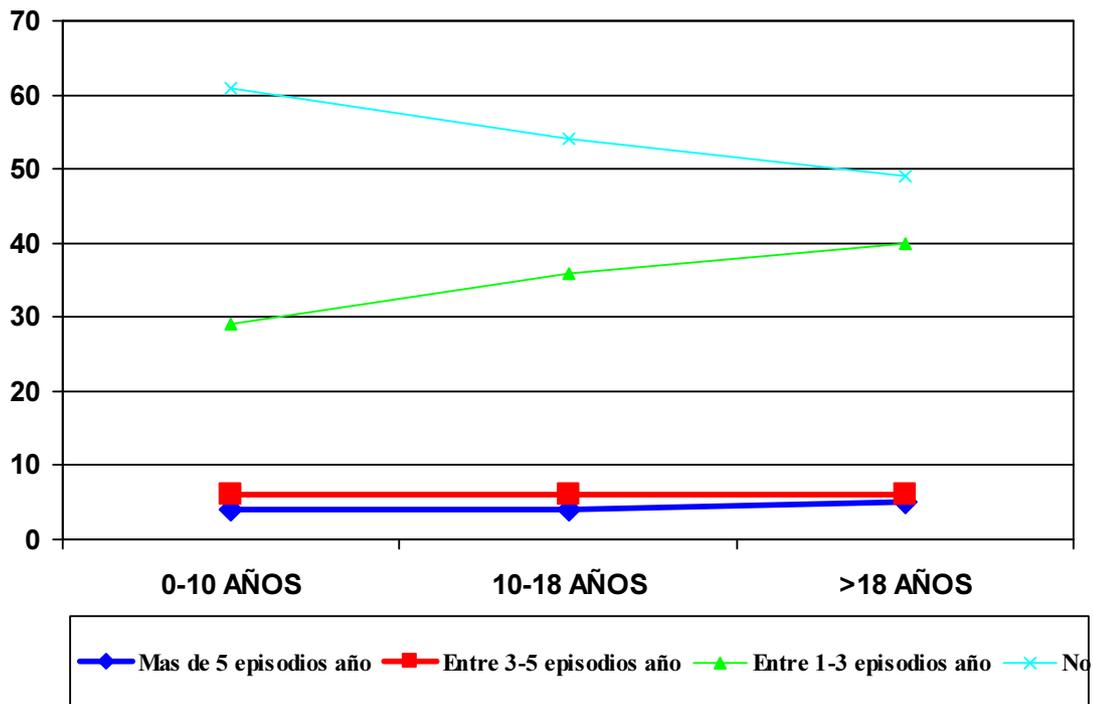
Figura 52. Factor de protección solar (%) antes y después del diagnóstico



2.8 Quemadura por Radiación ultravioleta.

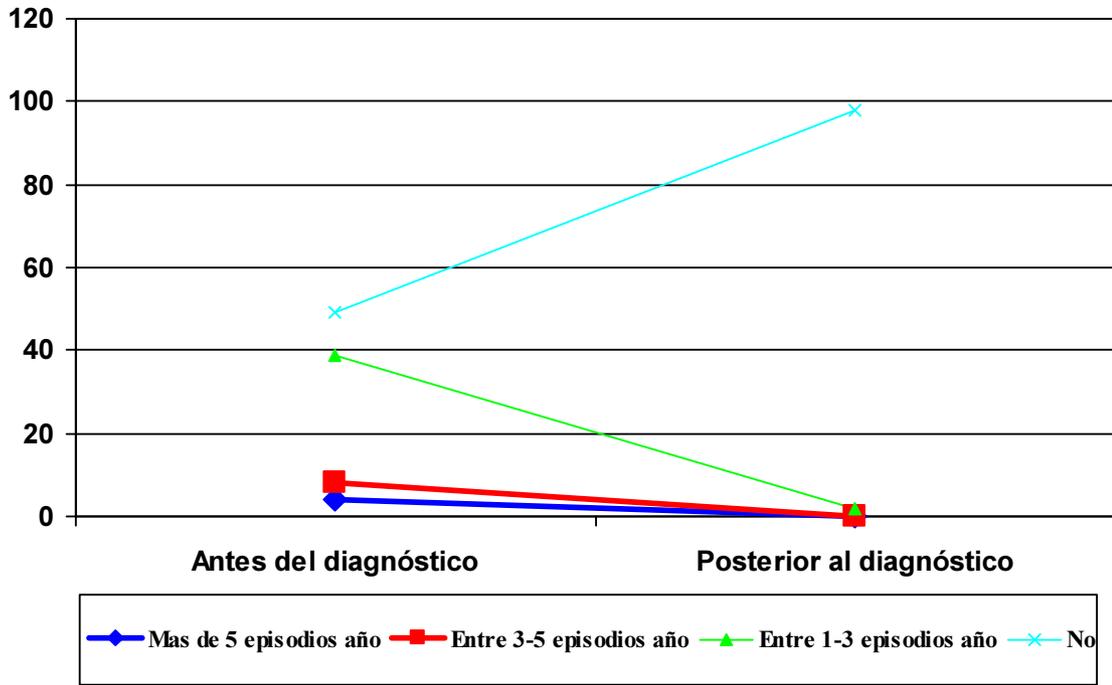
En cuanto a las quemaduras por radiación ultravioleta en las diferentes etapas de la vida (0-10, 10-18 años y mayores de 18 años), se representan en la figura 53, observándose que la mayoría de pacientes ha presentado entre 1-3 episodios de quemadura por radiación ultravioleta al año en casi todas las etapas de su vida (49%).

Figura 53. Quemaduras por RUV (%)



Se compara en la figura 54 las quemaduras por RUV antes y después del diagnóstico de melanoma, observándose como tras el diagnóstico la mayoría de pacientes no ha presentado quemadura solar.

Figura 54. Quemaduras por RUV antes y después del diagnóstico



Se han observado diferencias significativas entre el tipo anatomoclínico y la presencia de quemaduras por RUV posterior al diagnóstico de melanoma, parece que los pacientes con melanoma nodular (7,7%) y léntigo maligno melanoma (33%) sufren con mayor frecuencia quemadura por Radiación UV después del diagnóstico de melanoma ($p= 0,002$) . Tabla 15.

Tabla 15. Comparación quemaduras tras diagnóstico y tipo anatomoclínico.

QUEMADURAS	LMM n=3	MES n=64	MLA n=8	MN n=13	LM n=6	NC n=6	P
ENTRE 1-3 EPISODIOS AÑO	1(33)	0(0)	0(0)	1(7,7)	0(0)	0(0)	0,002
NO QUEMADURA	2(66,7)	64(100)	8(100)	12(92,3)	6(100)	6(100)	

LMM: Léntigo maligno melanoma MES: Melanoma de extensión superficial MLA: Melanoma lentiginoso acral MN: Melanoma nodular LM: Léntigo maligno NC: No clasificado

2.9 Exposición a radiación ultravioleta artificial.

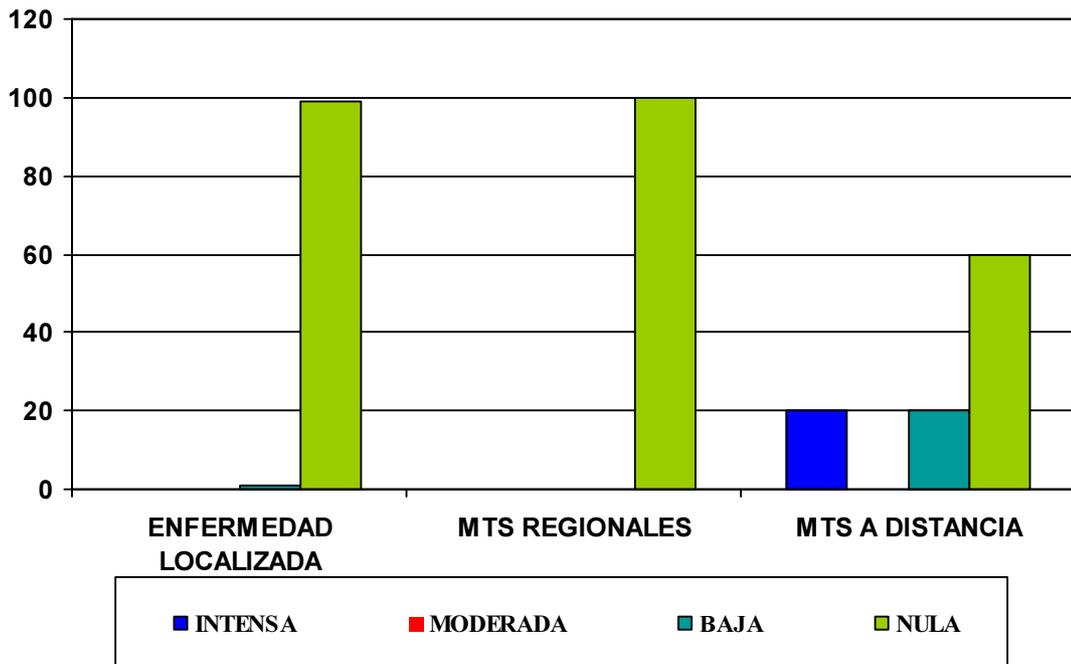
En la tabla 16 se describe la exposición a radiación ultravioleta artificial total, UVA, PUVA, UVB antes y después del diagnóstico de melanoma, observando que la mayoría de los pacientes no han recibido radiación ultravioleta artificial (97%).

Tabla 16. Exposición a radiación ultravioleta artificial total, UVA, PUVA, UVB.

EXPOSICIÓN A RADIACIÓN ULTRAVIOLETA ARTIFICIAL	TOTAL AÑOS n=101	UVA n=101	PUVA n=101	UVB n=101	ANTERIOR DIAGNÓSTICO n=101	POSTERIOR DIAGNÓSTICO n=101
<i>INTENSA (>40 horas/año)</i>	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
<i>MODERADA (20-40 horas/año)</i>	0(0)	2(2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
<i>BAJA (<20 horas/año)</i>	2(2)	2(2)	0(0)	0(0)	2(2)	0(0)
<i>NULA</i>	98(97)	97(96)	101(100)	101(100)	99(98)	101(100)

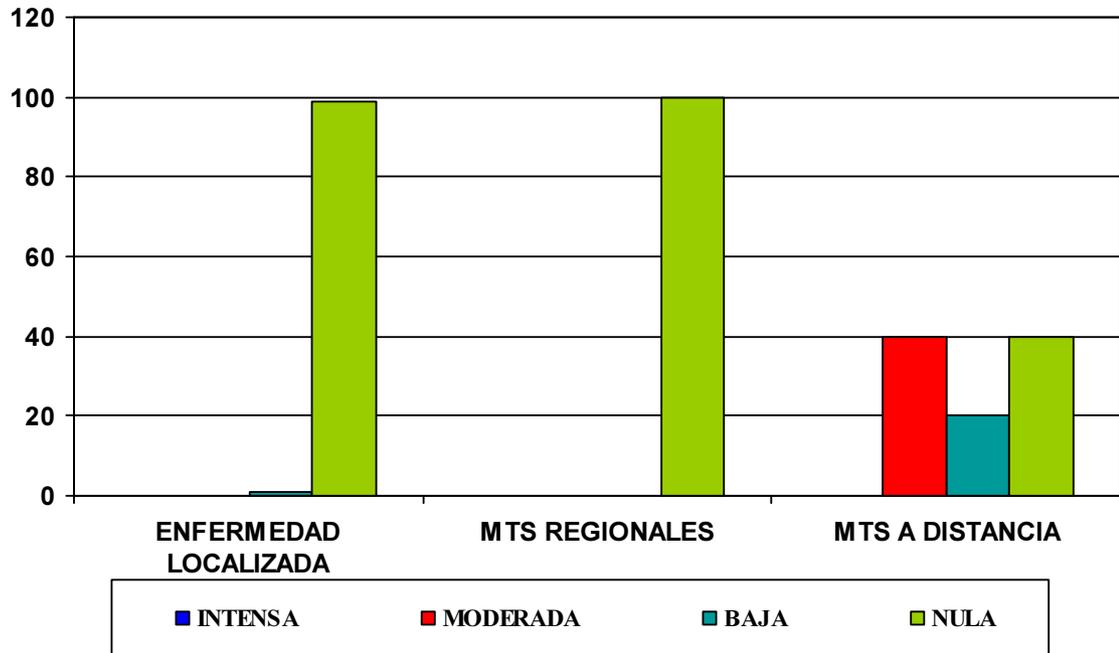
Se observaron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó la exposición a radiación ultravioleta artificial (total años) y el estadio (enfermedad localizada, metástasis regionales y metástasis a distancia), reflejándose en aquellos pacientes con metástasis a distancia mayor exposición a RUV artificial, ya fuera intensa (>40 horas /año) o baja (<20 horas/años), 20% de pacientes respectivamente frente a otros estadios ($p<0,001$). Figura 55.

Figura 55. Exposición a RUV artificial (total años) y estadio (%)



Además se observaron diferencias para la radiación ultravioleta artificial UVA y estadio, encontrando en pacientes con metástasis a distancia mayor exposición a dicha radiación artificial (exposiciones moderadas de 20-40 horas/año) en 40% de los pacientes y baja (exposiciones de <20 horas/año) en un 20% de los pacientes frente a otros estadios en que era nula ($p < 0,001$). Figura 56.

Figura 56. Exposición a RUVA artificial (total años) y estadio (%)



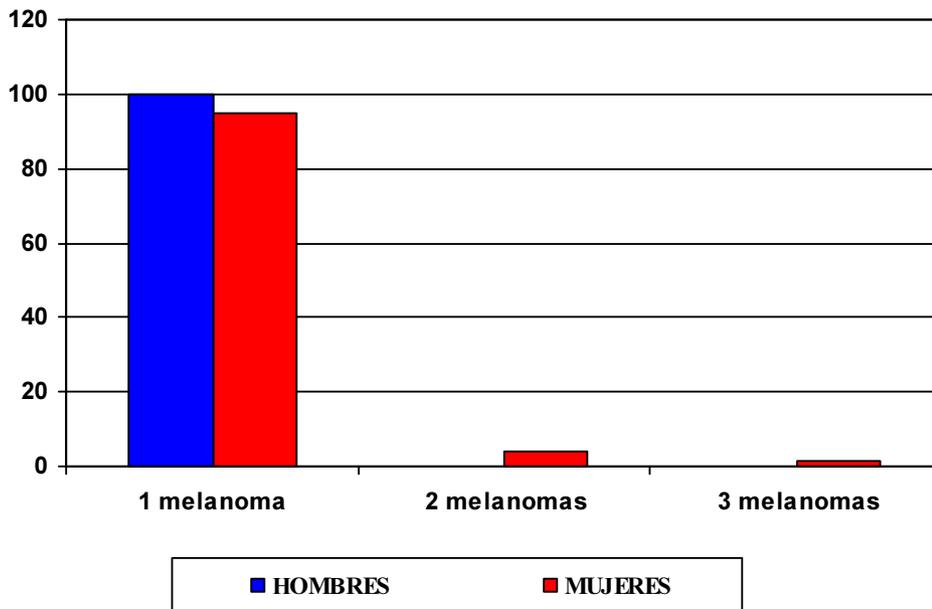
3. ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES DE MELANOMA

3.1 Antecedentes personales de melanoma y distribución por sexo.

De los 120 pacientes diagnosticados de melanoma en el estudio, 116 pacientes presentaron un único melanoma (96,7% de los pacientes), cuatro pacientes presentaron varios melanomas diagnosticados a lo largo del seguimiento (3,3% de los pacientes), de los cuales tres presentaron dos melanomas (2,5%) y un paciente tres melanomas (0,8%). Los melanomas múltiples fueron diagnosticados en mujeres.

En la figura 57 se representa la distribución de melanomas según sexo.

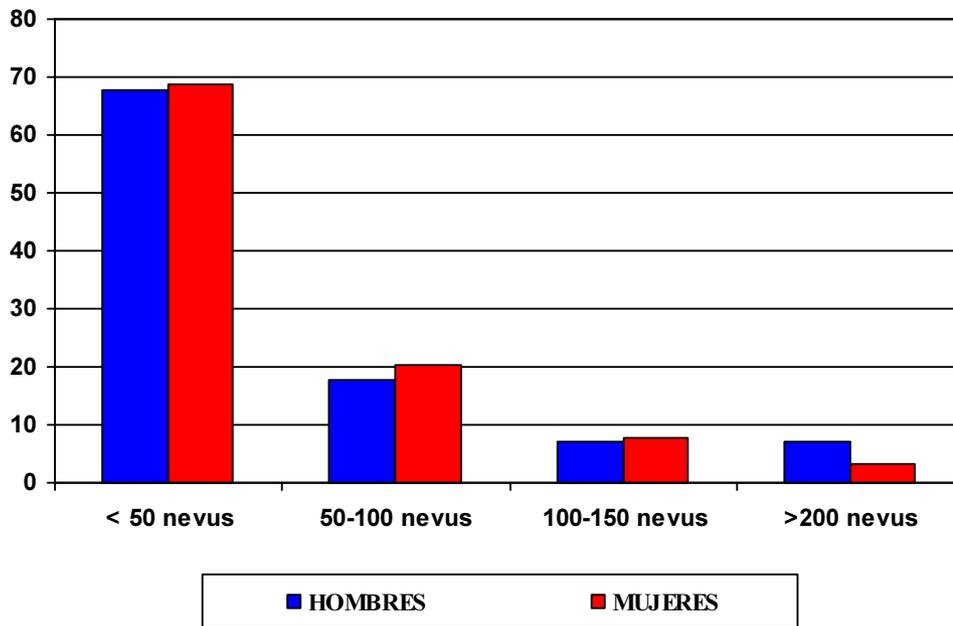
Figura 57. Número de melanomas diagnosticados en cada paciente (%)



3.2 Número total de nevus y distribución por sexo.

El 68,5% de los pacientes diagnosticados de melanoma presentan menos de 50 nevus. El 19,6% de los pacientes presentan entre 50-100 nevus y ya un menor porcentaje de pacientes presenta entre 100-150 nevus (7,6%). El 4,3% de los pacientes presentó más de 200 nevus. En la figura 58 se observa la distribución de nevus por sexo manteniéndose aproximadamente los mismos porcentajes que para el total, salvo que un mayor porcentaje de varones que de mujeres presentan más de 200 nevus.

Figura 58. Número total de nevus según sexo (%)



3.3 Nevus displásicos y distribución por sexo.

En la tabla 17 se exponen los pacientes diagnosticados de melanoma que además presentaron nevus displásicos, confirmado desde el punto de vista histológico. El 5,7 % de los pacientes presentaron nevus displásicos manteniendo los mismos porcentajes por sexo.

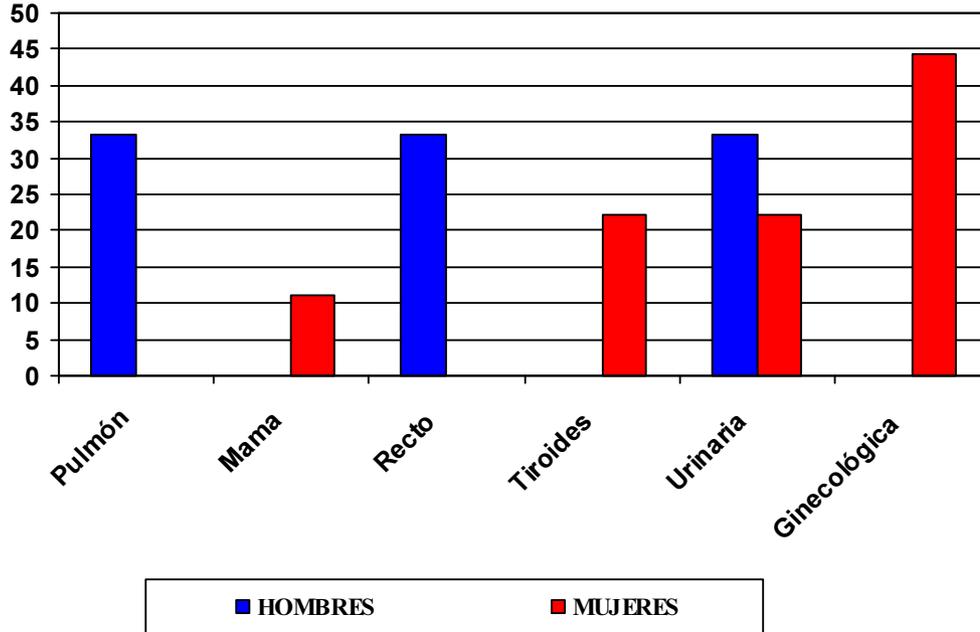
Tabla 17. Nevus displásicos según sexo

	TOTAL n=120	VARONES n=45	MUJERES n=75
ANTECEDENTES PERSONALES NEVUS DISPLÁSICO	6(5,7)	2(5,6)	4(5,7)

3.4 Antecedentes de neoplasias no cutáneas.

El 10,7% de los pacientes diagnosticados de melanoma presentó otra neoplasia no cutánea diagnosticada previamente al melanoma en la mayoría de los casos o bien durante el seguimiento del paciente. Las mujeres presentaban un mayor porcentaje de segunda neoplasia que los varones (12,3% y 7,7% respectivamente). La neoplasia que se observó con mayor frecuencia fue la neoplasia ginecológica (33,3%), seguida de la neoplasia urinaria (25%), tiroides (16,7%) y en iguales porcentajes le siguen pulmón, recto y mama (8,3%). En la figura 59 se observa la distribución de las neoplasias según el sexo, siendo las neoplasias más frecuentes en varones pulmón y recto y en las mujeres las ginecológicas y las neoplasias de tiroides, sin embargo un elevado porcentaje de hombres y mujeres presentan neoplasias urinarias.

Figura 59. Antecedentes personales de neoplasias no cutáneas (%)

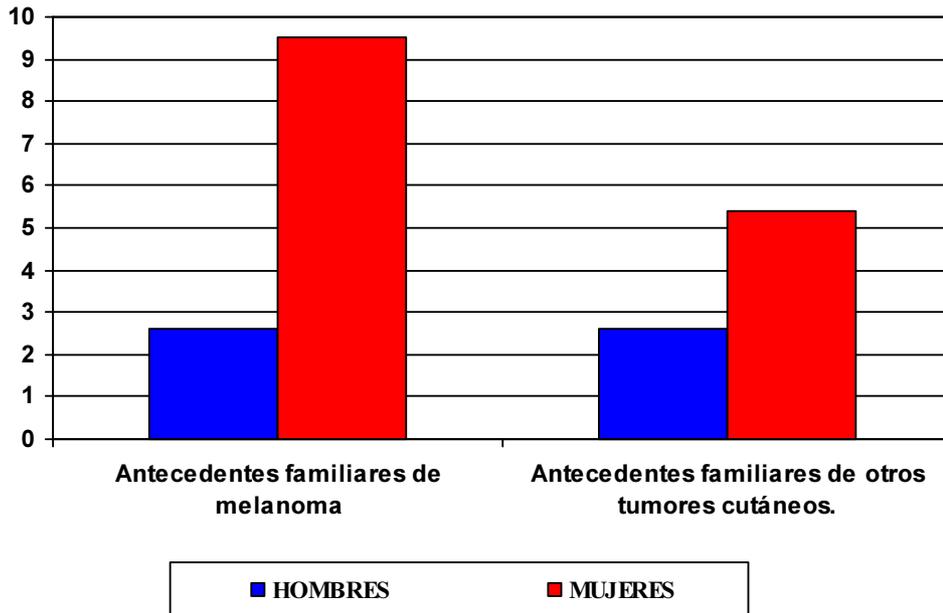


3.5 Antecedentes familiares de melanoma.

En cuanto a los antecedentes familiares de melanoma el 7,1% de los pacientes refirió tener un familiar con melanoma siendo el porcentaje de antecedente familiar de melanoma para las mujeres mayor que para los hombres. Figura 60.

3.6 Antecedentes familiares de cáncer cutáneo no melanoma.

El 4,4 % de los pacientes refirieron antecedentes familiares de cáncer cutáneo no melanoma, siendo el porcentaje mayor en las mujeres cuando se observa la distribución por sexo (5,4%), frente al 2,6% de los varones. Figura 60.

Figura 60. Antecedentes familiares de cáncer cutáneo (%)

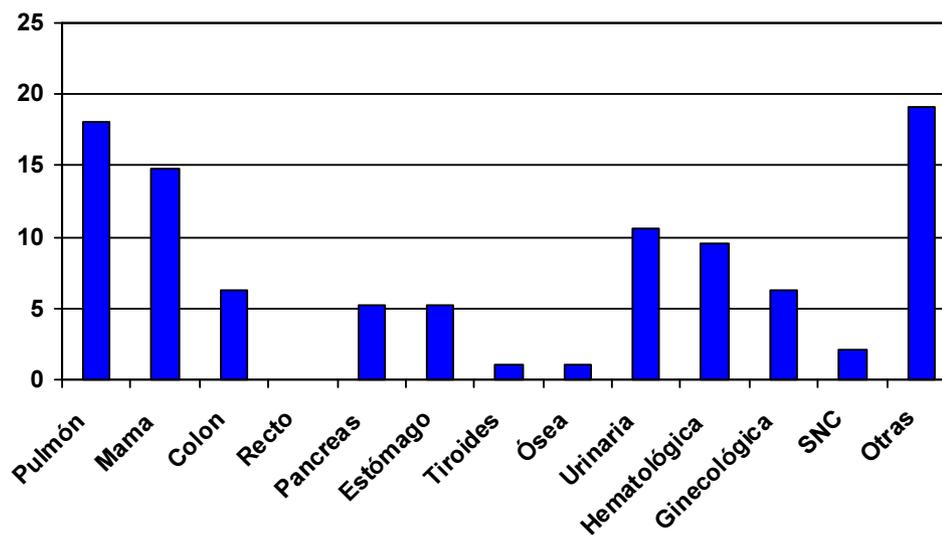
3.7 Antecedentes familiares de nevus displásicos.

Ningún paciente refirió antecedentes familiares de nevus displásico.

3.8 Antecedentes familiares de neoplasias no cutáneas.

Un 52,2 % de los pacientes del estudio presentaban algún antecedente familiar de neoplasia no cutánea, siendo la neoplasia más frecuente la de pulmón (15%), seguida de la de mama (12,4%), urinaria (8,8%), hematológica (8%), ginecológica y colon (5,3%). Las neoplasias del SNC, ósea y tiroides se recogen con menor frecuencia. En la figura 61 se observa la distribución general de los antecedentes familiares de neoplasias.

Figura 61. Antecedentes familiares de neoplasia no cutánea (%)



3.9 Comparación entre los antecedentes familiares de neoplasia y tipo anatomoclínico.

En el estudio se observaron diferencias significativas entre los antecedentes familiares de neoplasia de páncreas y el tipo anatomoclínico ($p=0,028$), así como entre los antecedentes familiares de neoplasias de tiroides y el tipo anatomoclínico ($p=0,009$).

El tipo anatomoclínico que con mayor frecuencia asocia cáncer de páncreas es el léntigo maligno (28,6%) seguido a más distancia del melanoma lentiginoso acral (12,5%) y melanoma de extensión superficial (2,8%). Tabla 18.

Tabla 18. Antecedentes familiares de neoplasia de páncreas y tipo anatomoclínico

	LMM n=3	MES n=72	MLA n=8	MN n=15	LM n=7	NC n=8	P
NEOPLASIA DE PÁNCREAS	0(0)	2(2,8)	1(12,5)	0(0)	2(28,6)	0(0)	0,028

LMM: Léntigo maligno melanoma MES: Melanoma de extensión superficial MLA: Melanoma lentiginoso acral MN: Melanoma nodular LM: Léntigo maligno NC: No clasificado

El tipo anatomoclínico que con más frecuencia asocia antecedentes familiares de neoplasia de tiroides es el léntigo maligno (14,3%). Tabla 19.

Tabla 19. Antecedentes familiares de neoplasia de tiroides y tipo anatomoclínico

	LMM n=3	MES n=72	MLA N=8	MN n=15	LM n=7	NC n=8	P
NEOPLASIA DE TIROIDES	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(14,3)	0(0)	0,009

LMM: Léntigo maligno melanoma MES: Melanoma de extensión superficial MLA: Melanoma lentiginoso acral MN: Melanoma nodular LM: Léntigo maligno NC: No clasificado

4. OTROS DATOS DEL MELANOMA

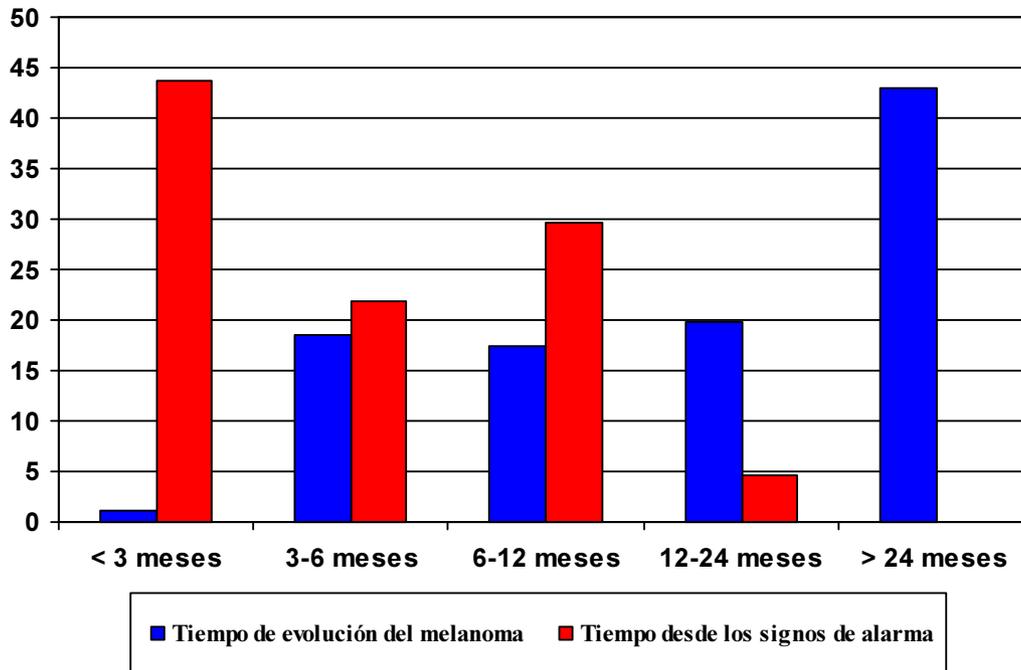
4.1 Tiempo de evolución (en meses).

En cuanto al tiempo de evolución del melanoma, un elevado porcentaje de pacientes refiere lesiones de más de 24 meses de evolución (43,02%), un 19,8% de los pacientes refiere lesiones entre 12 y 14 meses de evolución. Tan sólo un 1,2% de los pacientes refieren lesiones de menos de 3 meses de evolución. Figura 62.

4.2 Tiempo desde los signos de alarma (meses).

En cuanto al tiempo transcurrido entre los signos de alarma y el diagnóstico del melanoma, la mayoría de los pacientes consultan en los tres primeros meses de presentarse el motivo de alarma (43,75%), sin embargo un elevado porcentaje de pacientes (29,7%) consultan muy tardíamente, entre los 6-12 meses de presentarse algún signo de alarma. Figura 62.

Figura 62. Tiempo de evolución del melanoma y tiempo desde los signos de alarma (%)



4.3 Melanoma sobre nevus congénito.

El 7,5% de los pacientes diagnosticados de melanoma presentó un melanoma sobre nevus congénito, siendo el porcentaje de mujeres con melanoma sobre nevus congénito ligeramente superior al de los varones. Tabla 20.

Tabla 20. Melanomas sobre nevus congénitos y según sexo

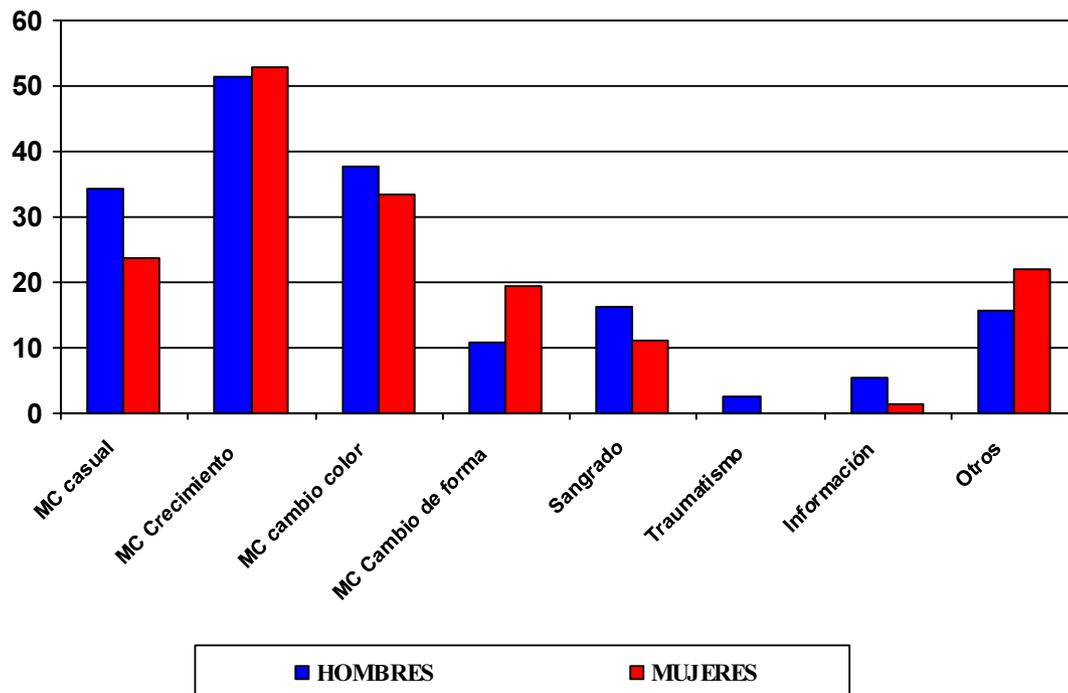
	TOTAL n=120	VARONES n=45	MUJERES n=75
MELANOMAS SOBRE NEVUS CONGÉNITO	9(7,5)	3(6,7)	6(8)

4.4 Motivo de consulta.

El motivo más frecuente de consulta fue el crecimiento de la lesión (52,3%) seguido del cambio de color. Un elevado porcentaje de pacientes consultan de manera casual (27,3%). El cambio de forma y el sangrado son motivos de consulta descritos con menor frecuencia (16,5 y 12,8%).

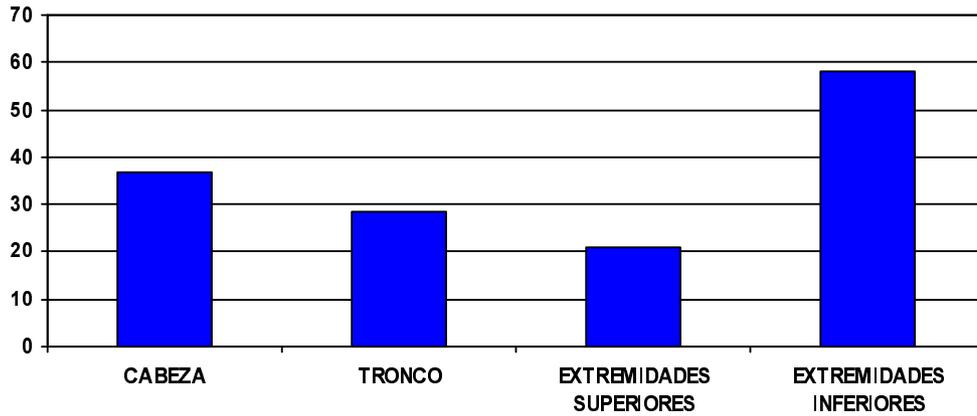
En la figura 63 se observa la distribución del motivo de consulta según el sexo, siendo para ambos sexos el crecimiento el motivo de consulta más frecuente, seguido del cambio de color y el motivo de consulta casual.

Figura 63. Motivo de consulta según sexo (%)

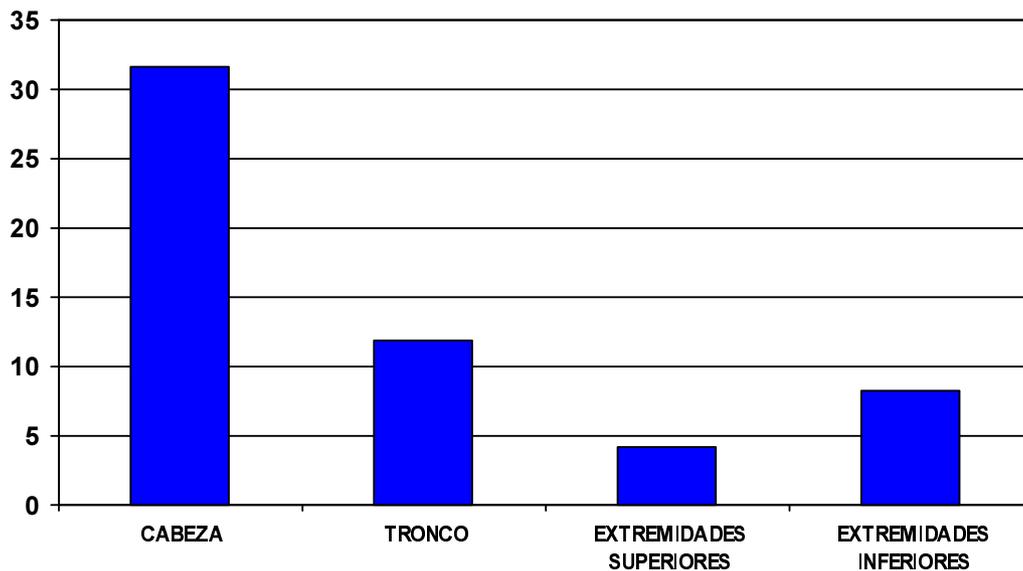


4.5 Comparación entre motivos de consulta y localización.

En el estudio se observan diferencias significativas entre el motivo de consulta cambio de color y la localización del melanoma ($p= 0,043$), describiéndose con mayor frecuencia cambio de color cuando el melanoma está localizado en las extremidades inferiores (58,2%), seguido de la cabeza (36,8%). Figura 64.

Figura 64. Motivo de consulta cambio de color según localización (%)

También se observan diferencias significativas entre el sangrado de la lesión y la localización del melanoma ($p < 0,045$), describiéndose con mayor frecuencia el sangrado cuando la lesión está localizada en la cabeza (31,6%), seguida a mayor distancia del tronco. Figura 65.

Figura 65. Motivo de consulta sangrado y localización (%)

V. DISCUSIÓN

1. DISCUSIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA

1.1 Sexo y evolución años.

En cuanto a la distribución por sexos del melanoma hemos encontrado datos similares a los de nuestro estudio en la literatura española, con una mayor incidencia de melanomas en mujeres que en varones. Aproximadamente el 41,43% de los casos comunicados en España y recogidos en el Registro Nacional de Melanoma Cutáneo de la AEDV (Academia Española de Dermatología y Venereología) entre los años 1997-2004 son varones y un 58,8% mujeres (170, 21). Datos similares se obtuvieron de los registros de Cáncer de Zaragoza y Granada con una mayor incidencia de melanoma en mujeres que en varones y aumento de la incidencia de melanoma a lo largo de los años. En el registro de Zaragoza se demostró una incidencia ajustada por edad a principio de los años setenta de 0,3/100.000 en varones y mujeres ascendiendo hasta 2,3 y 3,0/100.000 casos respectivamente en la actualidad. En Granada se encontró un ascenso similar entre los años 1985-1987 de 2,2/100.000 casos en varones y 2,7/100.000 casos en mujeres hasta 4,0/100.000 casos y 5,4/100.000 casos entre los años 1990-1994 en varones y mujeres respectivamente (21). Sin embargo es posible que este patrón de mayor afectación en mujeres cambie en un futuro próximo ya que en países de alta incidencia para melanoma como Australia, se ha observado en los últimos años un porcentaje de afectación por sexos similar o incluso superior en los hombres. En Estados Unidos los varones presentan mayores tasas de incidencia de melanoma que las mujeres. Se ha observado un incremento de la incidencia en varones de 5,2/100.000 a 18,3/100.000 desde 1973 a 1998 y en mujeres de 4,5/100.000 a 13/100.000 desde 1973 a 1998 según datos recogidos por Desmond y col en 2003, del Instituto Nacional del Cáncer en Norte América (Bethesda) desde 1973-1998 (21, 171). Este dato lo hemos constatado en nuestro estudio con dos picos de mayor porcentaje de afectación en varones en los años 2002 (68,2% de varones frente a un 31,8% de mujeres) y 2005 (62,5% de varones frente a un 37,5% de mujeres).

1.2 Edad.

En la edad media de diagnóstico hemos encontrado datos similares a los de nuestro estudio en el Registro Nacional de Melanoma Cutáneo de la AEDV, donde la edad media de diagnóstico fue de 55,9 años (en nuestro estudio 54,7 años), siendo la media para varones (57,05 años) superior que para las mujeres (54,75 años), (en nuestro estudio 56,6 años varones ($\pm 16,9$) y 53,7 años mujeres ($\pm 16,5$)) (171, 21).

En un estudio realizado por Balch y col. en 1982 con 1.786 pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo (676 pacientes de Alabama (USA) y 1.110 de Nueva Gales del Sur) encontraron una edad media de diagnóstico inferior a la que está registrada en la literatura española y a la que hemos encontrado nosotros, con una edad media de diagnóstico de 48 años en la población de Alabama y 44 años la población de Nueva Gales (172).

El melanoma es un tumor que se diagnostica normalmente entre la 3ª y 4ª década de la vida, sobre todo en gente joven a diferencia de otros tumores que se diagnostican en etapas más tardías (172). El 50% de los melanomas se diagnostican en menores de 50 años y el 30% en menores de 45 años (173). Una excepción es el melanoma de localización facial cuya incidencia aumenta de forma proporcional a la edad. La media de edad al diagnóstico de melanomas cutáneos localizados en cabeza y cuello es superior a 66 años, mayor que cuando se comparan con la edad para melanomas diagnosticados en otras localizaciones como describen Grillgren y colaboradores en 1999 en una revisión de las características epidemiológicas de los melanomas cutáneos localizados en cabeza y cuello (21, 174).

1.3 Localización Anatómica.

En cuanto a la localización general sin diferencias por sexo, según el Registro Nacional de Melanoma Cutáneo de la AEDV el 34,7 % de los tumores se localizan en el tronco, seguido de las extremidades inferiores con un 27,5%, la cabeza y cuello con un 20,6 % y las extremidades superiores 17,5 %. Estos datos son similares a los obtenidos en nuestro estudio salvo que en nuestro caso la cabeza y el cuello es la localización menos frecuente.

Las localizaciones anatómicas más frecuentes descritas en la literatura según sexo son las extremidades inferiores en las mujeres y el tronco en los varones (21) como corroboramos en este estudio. Sin embargo se está observando un incremento de la localización en tronco para ambos sexos en países con alta incidencia de melanoma, como recogen Green y col. en el estudio realizado en Queensland en 1987, donde analizan la incidencia del melanoma para dicha población y para 16 localizaciones anatómicas diferentes (175).

La localización en cara y en cuello se ha mantenido estable e incluso ha sufrido un ligero descenso (175). Entre los tumores de cabeza y cuello la localización más frecuente descrita en la literatura es la cara en ambos sexos (171), como hemos

encontrado en nuestro estudio. Para otras localizaciones como el tronco y las extremidades no hemos encontrado en la literatura la localización específica más frecuente afectada.

Nosotros hemos encontrado que el tronco posterior es la localización más frecuente del tronco en nuestro estudio, la pierna la localización más frecuente de la extremidad inferior y el brazo y antebrazo a partes iguales las localizaciones más frecuentes en la extremidad superior.

1.4 Tipo Anatomoclínico.

El tipo anatomoclínico más frecuente recogido en el Registro Nacional de Melanoma Cutáneo de la AEDV es el melanoma de extensión superficial que supone el tipo más frecuente tanto en hombres como en mujeres (57,6%), en segundo lugar el melanoma nodular (18,2%), seguido del léntigo maligno melanoma (13,7%) y el melanoma lentiginoso acral (5,3%) (170, 21).

En nuestro estudio hemos encontrado datos similares a los recogidos en la literatura en cuanto a que el tipo anatomoclínico más frecuente es el melanoma de extensión superficial seguido del melanoma nodular, pero en tercer lugar encontramos el melanoma lentiginoso acral seguido del léntigo maligno y léntigo maligno melanoma con menores porcentajes.

A lo largo de los años, según el registro de melanoma de Granada se ha visto un incremento del melanoma de extensión superficial. Entre 1985-1992 el melanoma de extensión superficial supuso el 38% de los casos diagnosticados y aumentó a un 51,5% en el período de 1988-1994 (21). Entre los años 1997-2004 según el Registro Nacional de Melanoma Cutáneo de la AEDV el melanoma de extensión superficial es la forma clínica más frecuente pasando de un 50% los primeros años a sobrepasar el 60% los últimos años (170). El melanoma nodular tiende a disminuir mientras que el léntigo maligno permanece estable (170).

En nuestro estudio en cuanto a la evolución de las formas anatomoclínicas a lo largo de los años 1999-2005, hemos encontrado datos similares a los referidos en la literatura en cuanto a que la forma anatomoclínica más frecuente fue el melanoma de extensión superficial todos los años y con tendencia al alza, se observa sin embargo disminución del melanoma lentiginoso acral, estable el léntigo maligno y léntigo maligno melanoma y en cuanto al melanoma nodular se observa una ligera tendencia al alza durante los dos últimos años del estudio. Sin embargo podemos concluir que el

aumento observado en la incidencia del melanoma se debe principalmente a un aumento del melanoma de extensión superficial.

Los tipos anatomoclínicos también están relacionados con la localización anatómica, siendo el melanoma de extensión superficial el tipo anatomoclínico más frecuente en el tronco y las extremidades inferiores como describen Desmond y col. en 2003 en una revisión de la epidemiología del melanoma cutáneo en Norte América (171). El léntigo maligno melanoma y el melanoma nodular se encuentran con más frecuencia en la cara. Así el léntigo maligno melanoma es 74 veces más frecuente y el melanoma nodular 2,2 veces más frecuente en la cara que fuera de la localización cabeza-cuello, como reflejan Grillgren y col. en 1999 (174).

En nuestro estudio hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la localización y tipo anatomoclínico ($p < 0,001$), con datos similares a los de la literatura, encontrando en la cabeza el melanoma nodular como tipo más frecuente seguido del léntigo maligno, en tronco y extremidades superiores el más frecuente es el melanoma de extensión superficial seguido del melanoma nodular y en extremidades inferiores el melanoma de extensión superficial seguido del melanoma lentiginoso acral.

1.5 Índice de Clark.

En el Registro Nacional de Melanoma Cutáneo de la AEDV entre los años 1999-2004 se ha observado que un 31,1% de los melanomas presentaban un nivel III de Clark, seguido de los niveles II (24,7%) y IV (22,1%).

En nuestro estudio hemos obtenido datos similares en cuanto a que el nivel III de Clark es el de más frecuente diagnóstico (29,3%) seguido a diferencia del Registro Nacional por el nivel IV (25%) y por el nivel II (22,4%).

En cuanto a la evolución del índice de Clark a lo largo de los años en el Registro Nacional de Melanoma Cutáneo de la AEDV se ha observado una tendencia al alza del índice de Clark III (170).

En nuestro estudio también se observa tendencia al alza del nivel III de Clark en los primeros años de estudio pero un descenso los dos últimos años, sin embargo existe una tendencia al alza del nivel II de Clark en los últimos años del estudio. El nivel IV permanece estable en los últimos años del estudio.

Revisando la literatura hemos encontrado datos del nivel de Clark en la población Americana y Australiana, en el estudio de Balch y col. valoraron 1.786 pacientes de Alabama (USA) y Nueva Gales del Sur (Australia), y comparaban factores

pronósticos y tratamiento quirúrgico en ambos grupos de pacientes en el año 1981. Encontraron en ambos grupos de población que el nivel IV de Clark (40%) era el nivel de más frecuente diagnóstico, seguido del nivel III (30%), del nivel II (23%) y del nivel V (7%), observando diferencias respecto a nuestros datos.

1.6 Índice de Breslow.

El ascenso de la incidencia del melanoma cutáneo no se ha acompañado de un ascenso en la mortalidad y esto se debe a la progresiva disminución en el espesor tumoral de las lesiones diagnosticadas (171).

En un estudio de casos y controles de Rodenas y col. en 1996, se estudiaron 105 pacientes y 138 controles desde el año 1988 hasta 1993, en población mediterránea (Andalucía), donde se recoge que ha habido un aumento importante del número de melanomas inferiores a 0,76mm de Breslow y se ha observado una disminución de los melanomas gruesos si se compara la serie de los años 80 con la de los 90 (18, 21).

En cuanto al índice de Breslow medio para hombres y mujeres recogido en el Registro Nacional de Melanoma Cutáneo de la AEDV éste es de 1,77 mm, siendo para los hombres el grosor medio de 1,92 y para las mujeres de 1,62. En nuestro estudio obtuvimos datos muy similares en cuanto a la media del índice de Breslow y grosores por sexo, siendo los tumores más gruesos para varones.

En el estudio de Balch y col. en el año 1981 con 1.776 pacientes se observaron valores de media de Breslow ligeramente inferiores a los que se recogen en el Registro Nacional de Melanoma Cutáneo y a los que hemos recogido nosotros, con una media de índice de Breslow en torno a 1,5 mm para población de Alabama y 1,3 mm para la población de Nueva Gales del Sur (172).

Según el Registro Nacional de Melanoma Cutáneo de la AEDV (1997-2004) se observa que el mayor porcentaje de melanomas presentan menos de 1 mm de grosor (52,9%), seguidos de melanomas con índices de Breslow entre 1,01-2 mm (20,1%), de 2,01-4 mm (16,6%) y por melanomas mayores de 4 mm (10,4%).

Datos similares se recogen en la literatura americana, donde el mayor porcentaje de tumores se diagnostican con grosores menores de 1 mm, frente a grosores intermedios o gruesos como recogen Desmond y col. en 2003, así en San Francisco la tasa de diagnóstico para tumores de <1mm fue de 11,7/100.000 frente a grosores intermedios (1-3 mm) o grosores mayores de 3 mm con una tasa de 4,6/100.000 y 1,7/100.000 respectivamente en el año 1994 (171).

En nuestro estudio encontramos también que el mayor porcentaje de melanomas presenta un índice de Breslow menor de 1 mm (57,5%), sin embargo existe un porcentaje ligeramente superior de melanomas con índices de Breslow entre 2,01-4 mm (20%) que de Breslow entre 1,01-2 mm (15,8%). Existe un menor porcentaje de melanomas mayores de 4 mm (6,7%) que respecto al registro nacional de la AEDV.

En cuanto a la evolución por años del índice de Breslow, en el Registro Nacional de Melanoma Cutáneo se observó un descenso ligero del grosor a lo largo de los años de estudio (1997-2004) tanto para varones como para mujeres.

En nuestro estudio en cuanto a la evolución del Breslow se observa estabilización del índice de Breslow < 1mm en los hombres y ascenso en mujeres, ascenso del índice 1,01-2 mm en varones al final del estudio y descenso en las mujeres. El nivel >4 mm sufre un descenso en los últimos años del estudio en los varones al igual que en las mujeres. Sin embargo en las mujeres en los últimos años sufre un aumento el índice de Breslow entre 2,01-4 mm. Podemos concluir que se siguen diagnosticando en nuestro medio melanomas menores de 1 mm con mucha frecuencia pero sin embargo no se observa un descenso de los tumores más gruesos como se refiere en la literatura.

1.7 Ulceración.

La ulceración histológica se define como la ausencia de una epidermis intacta en una superficie significativa del tumor primario y es un factor de mal pronóstico independiente en la enfermedad localizada como describen Balch y col. en 2001, en un estudio con 17.600 pacientes afectados de melanoma y que sirvió para la validación del estadiaje TNM del AJCC (91).

La ulceración se encuentra en aproximadamente un 20-25% de los melanomas y es más frecuente en varones, como se recoge en la revisión realizada por Lomuto y col. en el año 2004, de los factores pronósticos en el melanoma cutáneo (176), obteniendo datos similares a los que hemos encontrado en nuestro estudio.

Balch y col. en el estudio realizado sobre el significado pronóstico de la ulceración en el melanoma cutáneo han demostrado que la incidencia de ulceración en el melanoma aumenta con el incremento del grosor tumoral, oscilando desde el 6% al 12,5% para tumores delgados (<0,76mm) hasta el 63%-72,5% para tumores gruesos (>4mm) (91, 101) y además que la presencia de ulceración disminuye la supervivencia a los 5 años en todos los grosores tumorales, desde 80% para melanomas no ulcerados

en estadio I a un 55% para melanomas ulcerados en el mismo estadio. En estadio II la presencia de ulceración disminuye la supervivencia a los 5 años de un 53% a un 12% (101). Esto es debido a que la presencia de ulceración se correlaciona con un incremento de la tasa mitótica y va asociado a un incremento de la capacidad metastásica.

Nosotros hemos encontrado que la ulceración histológica se presenta en el 16,5% de los melanomas estudiados, siendo la ulceración más frecuente en los hombres (23,3%) que en las mujeres (12,5%), datos similares a los recogidos en la literatura por Lomuto y col. en el año 2004 (176). Los tipos anatomopatológicos que más frecuentemente asociaban ulceración eran el melanoma Lentiginoso acral y el melanoma nodular. De los 19 pacientes con melanomas ulcerados, el 10,5% presentaban Breslow menores de 1 mm, el resto presentaban grosores elevados de Breslow, como se describe en la literatura (91, 101). De estos pacientes un 33,3% presentaban metástasis regionales y un 41,7% presentaban metástasis a distancia ($p=0,012$) frente al 11,8% de los pacientes que presentaban un estadio localizado. El 15,8% de los pacientes con melanoma ulcerado fallecieron por causa del melanoma en nuestro estudio.

1.8 Regresión.

La regresión se define como el reemplazamiento de tejido tumoral por fibrosis, células degeneradas de melanoma, proliferación linfocítica y formación de telangiectasias como describe Zettersten y col. en el año 2003 en una revisión de los factores pronósticos en el melanoma cutáneo primario (177). La regresión es sin embargo un factor pronóstico difícil de evaluar.

McGovern y col. en un estudio del año 1983 sobre el pronóstico en pacientes con melanomas delgados y la influencia de la regresión, revisaron 353 casos de pacientes con melanoma en estadio I y grosores menores o iguales a 0,75 mm para evaluar si la presencia de regresión era un signo de mal pronóstico. En este estudio la incidencia de regresión se estimó en torno al 58% en melanomas de 0,75 mm o menores y no se observaron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de metástasis en lesiones con o sin regresión (87). En nuestro estudio hemos encontrado regresión en un porcentaje mucho menor de melanomas (11,9%) cuando se incluyen todos los grosores, pero cuando se calcula para grosores menores de 1 mm obtenemos valores similares a los que se describen en la literatura (58,3%) (87).

En algunos estudios, como el descrito anteriormente histórico, no se ha encontrado relación entre regresión y mal pronóstico, sin embargo en el estudio realizado por Ronan y col. en 1987, en una serie de 103 pacientes y melanomas delgados (<0,76 mm), observó que aquellos tumores que presentaban más de un 77% de regresión tenían una mayor incidencia de metástasis viscerales y por tanto no se podían incluir en el grupo de bajo riesgo de metástasis (178). De hecho actualmente en la Universidad de California en el Centro de Melanoma en San Francisco se recomienda la realización de ganglio centinela para todos aquellos tumores menores de 1 mm con evidencia de más de un 50% de regresión (179).

En nuestro estudio hemos encontrado regresión en el 11,9% de los melanomas estudiados, siendo ligeramente mayor en las mujeres que en los varones (12,9% y 10,3% respectivamente). Los tipos anatomoclínicos que con mayor frecuencia asociaban regresión eran el melanoma de extensión superficial y el melanoma nodular. Los tumores en los que se describe regresión, la mayoría eran tumores de <1 mm de Breslow (58,3%), datos que concuerdan con los descritos en la literatura (87). Ningún paciente cuyo tumor demostró regresión ha presentado metástasis regionales ni viscerales durante el tiempo del estudio.

1.9 Ganglio centinela.

La técnica del ganglio centinela es un procedimiento que permite establecer si existen metástasis microscópicas de melanoma en el primer ganglio de drenaje linfático del melanoma primario. De acuerdo con el American Joint Committee on Cancer (2002), el estado del ganglio centinela es el factor pronóstico más importante en la supervivencia y aporta información para tomar decisiones terapéuticas futuras.

En un ensayo clínico realizado por Gershenwald JE y col. publicado en 1999, se comparó el estado del ganglio centinela con otros factores pronósticos para evaluar la supervivencia en 612 pacientes con melanoma en estadio I y II durante los años 1991-1995. Obtuvieron que el 15% de los pacientes presentaron positividad con histología convencional del ganglio centinela. El 59% de los ganglios estaban en localización axilar, seguido de la localización inguinal (30%) y de la localización cervical (11%). Además cuando compararon la positividad del ganglio con el grosor del melanoma encontraron que tan sólo un 4,8% de los pacientes con ganglio positivo presentaban grosores menores de 1,5 mm de Breslow, sin embargo el 34% de los pacientes con ganglio centinela positivo presentaban grosores mayores de 4 mm. Concluyen que el

estado del ganglio centinela es el factor pronóstico más importante con respecto a la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con melanoma. En pacientes con ganglio centinela positivo, el grosor del tumor y la presencia de ulceración no aportan información pronóstica adicional (180).

En nuestro estudio hemos encontrado que el ganglio centinela fue positivo en un 15,4% de los pacientes a los que se les realizó, con datos similares a los obtenidos en el estudio de Gerhwenwald JE y col. En la mujer hemos encontrado un mayor porcentaje de positividad que en los hombres (18,2% y 11,7% respectivamente). El 25% de los pacientes con ganglio centinela positivo presentaban Breslow entre 1-3 mm, mientras que el 75% restante presentaban índices de Breslow superiores a 3 mm, como se describe en la literatura. En cuanto a la localización del ganglio centinela, la localización más frecuente fue la axilar (62,5%), seguida de la localización inguinal (25%) que son datos similares a los obtenidos por Gerhenwald JE y col. En nuestro estudio cuando se compara la distribución de la localización por sexo del ganglio centinela ($p=0,031$) se observó que en los hombres la localización más frecuente fue la axilar (35,6%) mientras que en la mujer fue la inguinal y axilar en similares porcentajes, siendo más frecuente la inguinal en mujeres que en varones, tabla 21. Esto es debido a que las localizaciones anatómicas más frecuentes para melanoma son el tronco en los hombres y las extremidades inferiores es una localización más frecuente en las mujeres que en los varones.

Tabla 21. Localización del ganglio centinela según sexo

LOCALIZACIÓN GLANGLIO CENTINELA	HOMBRE n=45	MUJER n=75	P
AXILAR	16(35,6)	9(12)	0,031
CERVICAL	0(0)	3(4)	
INGUINAL	2(4,4)	8(10,7)	
SUBMAMARIO	0(0)	1(1,3)	
SUPRAESCAPULAR	0(0)	1(1,3)	
AUSENTE (no realizado)	27(60)	53(70,7)	

Estourgie SH y col. realizaron un ensayo clínico publicado en el año 2003 en el que siguieron 250 paciente con melanoma durante 6 años, se revisó y evaluó el procedimiento del ganglio centinela. Se encontró positividad del ganglio centinela en un 24% de los pacientes. La tasa de falsos negativos fue de un 7% y la presencia de las metástasis en tránsito se observó en un 7% de los pacientes con ganglio centinela negativo y en un 23% de los pacientes con ganglio centinela positivo. Además se encontró que la supervivencia a los 5 años en aquellos pacientes con ganglio centinela negativo era de un 89% frente a un 64% para aquellos pacientes con ganglio centinela positivo (181).

Por tanto la biopsia del ganglio centinela en una técnica que permite hacer una evaluación precisa del estado del primer ganglio de drenaje ocasionando poca morbilidad y permite establecer con mayor precisión el pronóstico tanto para el médico como para el paciente.

1.10 Linfadenectomía.

Durante muchos años se ha realizado la disección regional electiva en sujetos con melanoma y alto riesgo de presentar metástasis regionales (pacientes con grosores entre 0,76-3.99 mm de Breslow) (172). Esta técnica llevaba a una morbilidad importante y además en aproximadamente el 80% de los pacientes a los que se les realizaba no se les encontraban ganglios linfáticos afectados, sólo un 15%-20% de los pacientes presentaban metástasis regionales. Tras la aparición de la técnica del ganglio centinela, la linfadenectomía sólo se realiza a aquellos pacientes con ganglio centinela positivo (183) o paciente con evidencia de ganglios afectados a la palpación.

La presencia de ganglios linfáticos afectados implica mal pronóstico y depende del número de ganglios; a mayor número de ganglios metastáticos peor pronóstico, así la supervivencia a los 5 años desciende desde el 65% cuando hay un único ganglio afecto al 33% cuando hay más de tres ganglios como describen Balch CM y col. en el 2004 en un estudio y revisión del estadiaje del melanoma cutáneo que se llevó a cabo con datos de 17.600 pacientes con melanoma. Además el pronóstico también depende de la carga tumoral (micro o macro metástasis) (182).

Otros autores reflejan datos similares de supervivencia según el número de ganglios afectados, variando la supervivencia a los 5 años desde un 70% en aquellos melanomas no ulcerados con un ganglio afecto, a un 12% en aquellos con más de tres ganglios afectados (184).

En nuestro estudio hasta el año 2002 se realizaron linfadenectomías electivas y ya posteriormente en el año 2002 se introdujo la técnica del ganglio centinela en el Hospital Universitario de Canarias. En los datos registrados se encontró que se realizaron linfadenectomías a un 11,7% de los pacientes. De las linfadenectomías realizadas un 64% fueron positivas, mientras que un 35,9% fueron negativas, obteniendo valores de linfadenectomías negativas inferiores a los que se describen en la literatura.

En cuanto a la evolución de las linfadenectomías realizadas durante los años del estudio 1999-2005, el número de linfadenectomías positivas es ligeramente superior al de las negativas en casi todos los años del estudio, con datos similares a los recogidos en el Registro Nacional de Melanoma Cutáneo durante los años 1997-2004 donde se observa una clara disminución de las linfadenectomías negativas y aumento de las positivas a partir del año 2000, lo que se atribuye claramente a la introducción de la técnica del ganglio centinela. En cuanto al número de ganglios afectos, en nuestro estudio se encontró que el 77,8 % de los pacientes con linfadenectomías positivas presentaban un único ganglio afecto, mientras que presentaban 2 y 3 ganglios un 11,1% de los pacientes respectivamente. El 33,3% de los pacientes con afectación ganglionar presentaron metástasis a distancia y fallecieron durante el estudio.

1.11 Metástasis.

Las metástasis a distancia se clasifican según la localización ya que es el principal factor que influye en el pronóstico.

En el trabajo de Balch CM y col. publicado en el año 2004, revisan el estadiaje del melanoma cutáneo que es llevado a cabo con datos de 17.600 pacientes afectos de melanoma. Encuentran que los pacientes con metástasis localizadas en piel, tejido subcutáneo o ganglios linfáticos a distancia (metástasis no viscerales) presentan mejor pronóstico que aquellos pacientes con metástasis en otras localizaciones, con una supervivencia al año de un 59%. Las metástasis localizadas en el pulmón tienen un pronóstico intermedio con una supervivencia al año de un 57%. Para aquellas metástasis en otra localización visceral el pronóstico al año es de aproximadamente un 41% (182).

En nuestro estudio hemos encontrado a lo largo del seguimiento un 10,1% de pacientes con metástasis a distancia, el 10,7% eran mujeres y el 9,1% varones. Cuando se compararon las localizaciones se observó que la más frecuente fue la localización cutánea y subcutánea (41,6%), seguida de la localización pulmonar (16,7%) y a mayor

distancia la cerebral (8,3%), hemipelvis (8,3%), intestinal (8,3%) y ósea (8,3%) ($p<0,001$). Tabla 22.

Tabla 22. Localización de las metástasis y estadio

METÁSTASIS A DISTANCIA	ENFERMEDAD LOCALIZADA n=98	METÁSTASIS REGIONALES n=9	METÁSTASIS A DISTANCIA n=12	P
CEREBRAL	0(0)	0(0)	1(8,3)	<0,001
CUTÁNEA-SUBCUTÁNEA	0(0)	0(0)	6(41,6)	
HEMIPELVIS	0(0)	0(0)	1(8,3)	
INTESTINAL	0(0)	0(0)	1(8,3)	
ÓSEA	0(0)	0(0)	1(8,3)	
PULMONAR	0(0)	0(0)	2(16,7)	

De los pacientes con metástasis el 66,6% ha fallecido y todos los pacientes fallecidos lo hicieron en el primer año tras el diagnóstico de la metástasis salvo dos pacientes con metástasis cutánea que fallecieron en los dos años siguientes al diagnóstico de la metástasis.

1.12 LDH.

Los niveles séricos de láctico deshidrogenasa (LDH) se consideran actualmente como uno de los factores pronósticos más importantes del descenso de la supervivencia en análisis multivariantes para pacientes en estadio IV, después de unificar por localización y número de metástasis, como queda recogido en el trabajo de Balch y col. del año 2001 sobre el análisis de los factores pronósticos, criterios TNM recogidos en la literatura para elaborar la versión final del estadiaje del melanoma cutáneo del AJCC (91).

Se ha descrito que la LDH tiene una sensibilidad del 79% y una especificidad del 92% en detectar progresión de la enfermedad en estadio IV para melanoma (185).

En nuestro estudio se observó elevación de la LDH en un 3,3% de los pacientes, con porcentajes similares para varones y mujeres. Cuando se compararon los niveles de LDH en relación con el estadio (enfermedad localizada, metástasis regionales, metástasis a distancia) se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$) ya que todos los paciente que registraban valores de LDH elevada, presentaban metástasis a distancia, representando al 33,3% de los pacientes con

metástasis a distancia. Tabla 23. Todos los pacientes con LDH elevada fallecieron durante el estudio (100%).

Tabla 23. LDH según estadio

	ENFERMEDAD LOCALIZADA n=74	METÁSTASIS REGIONALES n=8	METÁSTASIS A DISTANCIA N=9	P
LDH ELEVADO	0(0)	0(0)	3(33,3)	<0,001

1.13 Estadío.

Según datos del Registro Nacional de Melanoma Cutáneo de la AEDV entre los años 1997-2004, el 97,5% de los pacientes diagnosticados de melanoma presentaban enfermedad localizada y tan sólo el 2,1% y 2,2% de los pacientes presentaban enfermedad metastásica regional o a distancia respectivamente.

Según datos del American Cancer Society publicados en el año 1994 por Boring CC y col. el 82% de los pacientes con melanoma presentaban un estadio localizado al diagnóstico, un 8% presentaban metástasis regionales y un 4% metástasis a distancia (186).

En nuestro estudio obtuvimos datos similares a los referidos por la American Society of Cancer en cuanto a enfermedad localizada y enfermedad con metástasis regionales (82,4% para enfermedad localizada y 7,6% con metástasis regionales). Obtuvimos datos más elevados de pacientes con metástasis a distancia (10,1%) que los reflejados por el Registro Nacional de Melanoma Cutáneo y que por la American Society of Cancer).

En el estudio hemos obtenido el TNM patológico de los pacientes estando el mayor porcentaje en el estadio T1aN0M0 (30,8%), seguido del T1SN0M0 (19,7%) y del T3aN0M0 (11,1%). En cuanto a la clasificación de la AJCC, se observa que la mayoría de los pacientes están en el estadio IA en ambos sexos, seguido en las mujeres por el estadio 0 y en los hombres por el estadio IB. En las mujeres existe un alto porcentaje en estadio IV.

1.14 Tratamiento

Tratamiento quirúrgico

Una vez que el diagnóstico del melanoma primario se ha realizado mediante extirpación biopsia y el grosor del tumor establecido en milímetros, se procede a la extirpación definitiva del tumor. Los márgenes de extirpación se planifican según el grosor en milímetros. La extirpación quirúrgica es el único tratamiento curativo para tumores delgados. Posteriormente está indicada la realización de linfadenectomía en aquellos pacientes con biopsia del ganglio centinela positivo.

Si existen metástasis a distancia puede estar justificada la extirpación quirúrgica en metástasis únicas o a veces múltiples (menos de 4 metástasis) accesibles a la cirugía en pacientes con buen estado general.

En nuestro estudio en cuanto al tratamiento del melanoma, el 99,2% de los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico del tumor primario, el 10,2 % de los pacientes cirugía de las metástasis regionales y un 1,7% de los pacientes recibieron cirugía de las metástasis viscerales (intestinal y cerebral). Además se observaron diferencias significativas en cuanto al tratamiento quirúrgico de las metástasis regionales y viscerales en función del estadio de la enfermedad ($p < 0,001$) en ambos tratamientos. En el caso de la cirugía de las metástasis regionales se realizaron en el 66,7% de los pacientes con metástasis a distancia y en el 44,4% de los pacientes con metástasis regionales. En el caso de cirugía de las metástasis viscerales se realizó en el 16,7% de los pacientes con metástasis viscerales.

Tratamiento no quirúrgico.

En cuanto al tratamiento no quirúrgico, diversos ensayos clínicos han evaluado la eficacia del interferón (IFN) a altas dosis en melanomas de alto riesgo, como el ensayo llevado a cabo por Kirkwood y col. publicado en 1996 (ECOG E1684). En este ensayo se trataron pacientes con melanomas de 4 o más mm de Breslow o con ganglios positivos. Unos pacientes recibieron tratamiento con IFN alfa 2b a altas dosis (20 MU/m²/día/iv 5 días a la semana durante cuatro semanas seguido de 10 MU/m²/sc tres días a la semana durante un año) y otros pacientes sólo observación. Al final del estudio se concluyó que el IFN a altas dosis aumenta la supervivencia libre de enfermedad e incluso mejora la supervivencia global, aunque estos datos no han sido corroborados por otros estudios (128).

En otro ensayo realizado por Kirkwood y col. publicado en el año 2000 (E1651) en el que comparan el tratamiento con interferón a altas dosis (misma dosis que para el estudio E1684) y bajas dosis (3 MU/día /sc tres veces a la semana durante dos años) y observación, se confirma el aumento de la supervivencia libre de enfermedad para interferón a altas dosis pero no se confirma el aumento de la supervivencia global (187). Por tanto sobre la base de los resultados obtenidos en los estudios E1684 y E1651 se ha demostrado clínicamente el beneficio del interferón a altas dosis.

En cuanto al tratamiento adyuvante a bajas dosis, diferentes estudios como el mayor ensayo de IFN a bajas dosis llevado a cabo por la Organización Mundial de la Salud (WHO-16), con una media de seguimiento de 88 meses, donde se estudiaron 444 paciente con ganglios positivos y se dividieron en IFN a bajas dosis frente a observación. La supervivencia libre de enfermedad a los cinco años fue igual en ambos grupos (28%) y la supervivencia global a los 5 años ligeramente superior en el grupo observación (38% vs. 35%) (188). Otro ensayo llevado a cabo por Grob JJ y col. publicado en 1998 en el que se evalúa el tratamiento con IFN alfa 2b en melanomas de grosor superior a 1,5 mm sin ganglios afectos han demostrado que el interferón a bajas dosis no mejora la supervivencia global, aunque mejora ligeramente la supervivencia libre de enfermedad. Por tanto, dado que el tratamiento con IFN a bajas dosis se ha asociado a un inconsistente impacto en la supervivencia libre de enfermedad y no ha demostrado cambios significativos en la supervivencia global, en EEUU no está justificado el tratamiento con IFN a bajas dosis como tratamiento adyuvante en pacientes con grosores intermedios y ganglios negativos (189, 190).

En nuestro estudio un porcentaje importante de pacientes recibió tratamiento con inmunoterapia (33,1%) (Interferón a altas y bajas dosis), de los cuales un 66% recibió interferón a dosis bajas (3 millones de unidades de IFN alfa 2b subcutáneas 3 veces en semana durante dos años) y un 33% recibió interferón a altas dosis (IFN alfa 2b; 20 millones de unidades iv durante 5 días a la semana cuatro semanas y luego 10 millones subcutáneos 3 veces en semana 48 semanas). Recibieron interferón a altas dosis aquellos pacientes con melanomas de grosor mayor de 4 mm o ganglios afectos. El interferón a bajas dosis se pautó en aquellos pacientes con melanomas de más de 1,5 mm de Breslow y menores de 4 mm sin ganglios afectos.

En cuanto a la quimioterapia se ha utilizado agentes únicos como la Dacarbazina, que es el único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento del melanoma metastático, con unas tasas muy bajas de respuesta y una supervivencia a los 5 años

menor del 2%. Además se han usado regimenes de quimioterapia combinada; el régimen de Darmouth (carmustina, cisplatino, dacarbazina y tamoxifeno) y el régimen CDV (cisplatino, vinblastina y dacarbazina) aunque las tasas de respuesta completa o duradera son muy raras (191).

La radioterapia se utiliza como tratamiento paliativo.

En nuestro estudio un menor porcentaje de los pacientes recibió tratamiento con quimioterapia (5,1%) y un 8,5% recibió otros tratamientos (ej. radioterapia). Se observaron diferencias significativas entre estadio y tratamiento no quirúrgico; así recibieron inmunoterapia la mayoría de los paciente con metástasis regionales (88,9%) y con metástasis a distancia (75%) y tan sólo un 24% de los pacientes con enfermedad localizada ($p<0,001$).

Tabla 24. Inmunoterapia y estadio

	ENFERMEDAD LOCALIZADA n=96	METÁSTASIS REGIONALES n=9	METÁSTASIS A DISTANCIA n=12	P
TRATAMIENTO Inmunoterapia	23(24,0)	8(88,9)	9(75,0)	<0,001

En cuanto al tratamiento con quimioterapia lo recibieron el 50% de los pacientes con metástasis a distancia ($p<0,001$).

Tabla 25. Quimioterapia y estadio

	ENFERMEDAD LOCALIZADA n=96	METÁSTASIS REGIONALES n=9	METÁSTASIS A DISTANCIA n=12	P
TRATAMIENTO. Quimioterapia	0(0)	0(0)	6(50)	<0,001

Otros tratamientos como la radioterapia los recibieron sobre todo pacientes con metástasis a distancia (66,7%) y un pequeño porcentaje de pacientes con metástasis regionales (22,2%) ($p < 0,001$).

Tabla 26. Otros tratamientos y estadio

	ENFERMEDAD LOCALIZADA n=96	METÁSTASIS REGIONALES n=9	METÁSTASIS A DISTANCIA n=12	p
OTRO TRATAMIENTO	0(0)	2(22,2)	8(66,7)	<0,001

2. CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS, FOTOTIPO Y EXPOSICIÓN RUV

2.1 Fototipo, color de ojos, color de pelo.

El melanoma cutáneo está determinado por factores del huésped y por factores ambientales como la exposición solar. El melanoma se considera esencialmente una enfermedad de individuos de piel blanca. Numerosos estudios caso-control han mostrado que el melanoma está influenciado por las características fenotípicas. Así en un metaanálisis de 10 estudios caso-control ha mostrado que factores como la piel pálida, presencia de ojos azules, pelo rubio o pelirrojo y tendencia a desarrollar pecas son factores de riesgo independientes para melanoma cutáneo (56).

En otro estudio realizado por Elwood JM y col. estudiaron 665 casos de melanoma en una población de 6,5 millones de habitantes en el oeste de Canadá y los compararon con los controles, obteniendo que la asociación primaria más importante para melanoma fue el color claro de piel en piel no expuesta (RR: 2,4) y el pelo rubio (RR: 7,1) comparado con el pelo negro (57).

Zanetti R y col. en 2006 realizaron un estudio donde compararon los factores de riesgo para melanoma, carcinoma basocelular y carcinoma epidermoide en 214 pacientes con melanoma, 215 pacientes con carcinoma basocelular y 139 paciente con carcinoma epidermoide en un estudio de casos-contrroles con 349 controles. Los pacientes con pelo claro presentaban un riesgo elevado de padecer cualquier tipo de tumor (pelo rubio) al igual que los pacientes con ojos claros (192).

Datos similares se obtienen en el estudio de Titus-Ernstoff y col. publicado en 2005, en el que estudian las características de pigmentación con relación al riesgo de melanoma. Así estudian 423 casos de melanoma cutáneo diagnosticados en el estado de New Hampshire y 678 controles. Obtienen que el color de los ojos (OR: 1,57 para ojos azules frente a ojos marrones), el pelo claro (OR= 1,85 para pelo rubio frente a pelo marrón o negro) estaban relacionados con el riesgo de padecer melanoma (193).

En nuestro estudio obtenemos un porcentaje importante de pacientes con pelo oscuro y ojos oscuros, a diferencia de lo que se expone en la literatura, posiblemente porque tenemos diferencias fenotípicas respecto a las poblaciones de otros estudios. Así se registraron las características del fototipo observándose que la mayoría de pacientes presentaban un fototipo II (51,5%), seguido del fototipo III (37,9%). En la distribución del fototipo según el sexo, obtuvimos que para los hombres el fototipo III era el más frecuente a diferencia del fototipo II para las mujeres. En cuanto al color de ojos, en nuestro estudio la mayoría de los pacientes presentaba ojos de color marrón (52,5%),

seguido del color verde (16,8%) y del pardo (12,9%), sin embargo en la distribución por sexo observamos diferencias significativas ($p= 0,025$), presentando los hombres con mayor frecuencia ojos oscuros (marrones, pardos y negros) que las mujeres (marrones, verdes y azules).

Tabla 27. Color de ojos según sexo

COLOR DE OJOS	HOMBRE n=33	MUJER n=68	P
NEGRO	3(9,1)	2(2,9)	0,025
MARRÓN	22(66,7)	31(45,6)	
PARDOS	5(15,2)	8(11,8)	
VERDES	0(0)	17(25)	
AZULES	3(9,1)	9(13,2)	
GRISES	0(0)	1(1,5)	

En cuanto al color del pelo, el 52,5% de los pacientes presentaban color de pelo castaño, seguido del color negro (24,8%), rubio (20,8%) y pelirrojo (2%).

2.2 Daños actínicos.

El melanoma se ha asociado con un incremento global en los tumores actínicos, incluyendo las queratosis actínicas, carcinomas basocelulares y carcinomas epidermoides. En el estudio de Kroumpouzou G y col. en el año 2000, con 1.396 pacientes diagnosticados de melanoma primario cutáneo, observaron un incremento significativo del riesgo de carcinomas basocelulares y carcinomas espinocelulares, sin encontrar relación con la edad, tipo anatomoclínico, localización y tiempo de seguimiento del melanoma (194).

Otros estudios han demostrado también el aumento de la incidencia de otras neoplasias cutáneas no melanoma en pacientes con melanoma como el estudio de Levi F y col. Estudian 1.780 pacientes entre los años 1974-1994, observando un incremento de la tasa de carcinomas basocelulares, carcinomas epidermoides y melanomas, así como cáncer de próstata. El incremento del cáncer cutáneo lo observaron sobre todo en varones (195). Las queratosis actínicas aparecen en el estudio llevado a cabo por Whiteman y col. en 2003 como un factor de riesgo para melanoma, sobre todo para los localizados en cabeza y cuello (66).

Bastiaens M y col. en 2004, estudian el papel de la exposición solar en los léntigos solares y en las efélides. Valoran 577 pacientes con melanoma u otro cáncer cutáneo y 385 controles, observando que los léntigos solares están asociados tanto con la exposición solar crónica como con la exposición solar acumulada, sin embargo los localizados en la espalda se asocian a quemadura solar. Los léntigos solares en la cara están asociados a otros signos cutáneos de daño solar como son las queratosis actínicas y la elastosis solar (196).

En nuestro estudio hemos obtenido que la elastosis solar es el daño actínico que aparece con más frecuencia (31,1%), seguido de la presencia de léntigos actínicos (26%), queratosis actínicas (12,6%) y en menor porcentaje la presencia de otras neoplasias cutáneas no melanoma; carcinomas basocelulares en un 8,7% de los pacientes y carcinoma epidermoide en 1% de los pacientes. En la tabla 28 se observa la distribución de los daños actínicos según sexo, presentando las mujeres en general mayores porcentajes de daño solar, a diferencia de lo que se describe en la literatura con una mayor incidencia de daño solar en varones (195). Existen diferencias significativas en cuanto a la presencia de elastosis solar y sexo, estando presente en un 37,1% de las mujeres y tan sólo en un 18,2% de los varones ($p= 0,041$).

Tabla 28. Elastosis solar según sexo

DAÑOS ACTÍNICOS (ELASTOSIS)	HOMBRE n=33	MUJER n=70	P
PRESENTE	6(18,2)	26(37,1)	0,041

En el estudio publicado en 2005 por Berwick M y col. en el que estudian la exposición solar y mortalidad por melanoma en 528 pacientes que siguen durante 5 años, encontraron que la elastosis solar, marcador de daño cutáneo solar, se ha asociado a una mejor supervivencia frente a aquellos pacientes con melanoma sin datos de elastosis solar. Concluyen en este estudio que algunos factores asociados a altos niveles de exposición solar están asociados a un incremento de la supervivencia, lo que sugiere que los melanomas que surgen como consecuencia de una exposición solar crónica tienen un fenotipo menos agresivo que aquellos que surgen como consecuencia de una exposición solar intermitente (197).

2.3 Tipo de exposición solar y grado de exposición solar.

La exposición solar se considera como uno de los mayores factores ambientales de riesgo modificables para melanoma. Se considera que la exposición a la luz solar, incluyendo la exposición solar total, exposición total reciente, la ocupacional y la intermitente o recreacional producen impactos diferentes en el riesgo de melanoma. Elwood y Jonpson (1997) realizan una revisión de 29 estudios, donde demostraron que a diferencia del carcinoma epidermoide de piel que se desarrolla en áreas de exposición solar crónica, el melanoma cutáneo está mínimamente relacionado con la exposición solar total a lo largo de la vida (OR=1,18), pero sin embargo está asociado a la exposición solar intermitente (OR=1,71) y esto está relacionado a su vez con la presencia de quemaduras solares a cualquier edad pero sobre todo durante la infancia (OR= 1,95). Además observaron que la exposición solar profesional se ha asociado con una disminución del riesgo de melanoma (OR=0,86) (57). Sin embargo la relación entre el tipo de exposición solar y melanoma puede variar de acuerdo al país donde se ha llevado a cabo el estudio. En Queensland el riesgo de melanoma se incrementa con el incremento de la dosis de exposición solar total. Además para Witheman y col. 2003, la presencia de queratosis actínicas es un factor de riesgo para melanomas localizados en la cabeza y el cuello (66). A su vez en USA, algunos autores han demostrado una fuerte asociación entre el flujo anual de UVB y el riesgo de melanoma (198).

Berwick y col. en 2005, describen una mejor supervivencia para melanoma en aquellos pacientes con datos de exposición solar crónica (elastosis solar) (197). Además si se analiza el tipo de exposición solar y la distribución del melanoma, en un estudio llevado a cabo por Elwood y Gallager en 1998, en el que estudiaron 1.033 casos de melanoma registrados en el British Columbia Cancer Registry, evidenciaron que en menores de 50 años la mayoría de los melanomas se localizaban en la espalda, mientras que en mayores de 50 años se localizaban en zonas más expuestas. Por lo que se cree que la exposición solar intermitente podría tener un mayor potencial para producir melanoma frente a la exposición solar constante en menores de 50 años, mientras que en mayores de 50 años el melanoma es más frecuente en localizaciones corporales sometidas a exposición solar continua (199,56).

También se ha asociado el tipo de melanoma y localización con el patrón de exposición solar o el grado de exposición solar, así en el estudio de Whiteman y col. en 2003, en el que estudiaron casos y controles divididos en tres grupos; melanoma nodular o extensión superficial en cabeza y cuello, grupo de melanoma nodular y

extensión superficial en el tronco y el grupo de léntigo maligno melanoma en cabeza y cuello. El grupo de pacientes con melanomas en cabeza y cuello tenían mayor exposición solar acumulativa (ocupacional), más queratosis actínicas pero menos nevus que los pacientes con melanoma en tronco. Sin embargo tenían más pecas en la cara en la infancia que los pacientes con melanoma en tronco. Los pacientes con léntigo maligno melanoma tenían menos tendencia a nevus melanocíticos, más pecas y más queratosis actínicas, asociado a una exposición solar crónica (66).

En nuestro estudio obtuvimos que la mayoría de los pacientes con melanoma presentaron una exposición solar intermitente (81,8%) como refiere Elwood y Jonpson en la literatura, mientras que un 18,2% de los pacientes refería exposición solar constante.

En cuanto al grado de exposición solar obtuvimos que en general la mayoría de los pacientes han estado expuestos al sol de manera moderada (50-120 horas /año) a lo largo de su vida (50% de los pacientes), un 30% de los pacientes refiere un grado de exposición solar bajo (menor de 50 horas /año) y un 20% de los pacientes un grado de exposición solar intensa (mayor de 120 horas /año). Además obtuvimos según edades que un elevado porcentaje de pacientes tuvieron un grado de exposición solar moderada e intensa en la infancia, factor de riesgo para melanoma en la etapa adulta como se ha descrito en la literatura (171). Existen diferencias significativas en el grado de exposición solar en mayores de 18 años según el sexo, ya que el porcentaje de mujeres que presentan exposición solar intensa es del 41,2% respecto al 15,6% de varones ($p=0,034$).

Tabla 29. Grado de exposición solar en mayores de 18 años según sexo

GRADO DE EXPOSICIÓN SOLAR (edad mayor de 18 años)	HOMBRE n=32	MUJER n=68	P
INTENSA (>120 horas/año)	5(15,6)	28(41,2)	0,034
MODERADA(50-120 horas/año)	15(46,9)	25(36,8)	
BAJA (<50 horas/año)	12(37,5)	15(22,1)	

Además en nuestro estudio observamos diferencias significativas ($p=0,047$) entre el grado de exposición solar y el tipo anatomoclínico, reflejándose un mayor grado exposición solar (intensa >150 horas /año) para el tipo anatomoclínico lentigo maligno melanoma (100% de los pacientes) frente a exposiciones solares moderadas (50-120 horas/año) para los tipos anatomoclínicos melanoma de extensión superficial (54,7% de

los pacientes) y melanoma nodular (53,8% de los pacientes), como está descrito en la literatura sobre todo la asociación de léntigo maligno melanoma con la exposición solar crónica (200).

2.4 Factor de protección solar.

El papel de los fotoprotectores se ha investigado en recientes estudios sobre melanoma. En algunos estudios se observa un aumento del riesgo de melanoma cuando se utilizan fotoprotectores, otros encuentran un efecto protector y otros no encuentran asociación entre melanoma y uso de fotoprotección. Algunos estudios no apoyan la presencia de una asociación entre el uso de fotoprotector y riesgo de melanoma. Es posible que los pacientes que más utilizan cremas protectoras solares sean los de piel clara y con un mayor riesgo inherente de desarrollar melanoma, pero por otro lado se cree que los pacientes que utilizan fotoprotectores prolongan las exposiciones solares. Además los estudios que evalúan el uso de fotoprotectores tienen sus limitaciones, tanto por el modo de aplicación del fotoprotector, el factor utilizado, las circunstancias y frecuencia de uso (171).

En un estudio llevado a cabo por Autier P y col. publicado en 1998, en el que valoran el uso de cremas solares, ropas protectoras y el número de nevos en niños de 6 a 7 años (631 niños de ciudades Europeas), concluyen que en niños de raza blanca encuentran que el uso de fotoprotectores está asociado con el desarrollo de nevos posiblemente porque anima a exposiciones solares prolongadas. Como el número de nevos es un predictor del melanoma, el uso de fotoprotectores puede estar implicado en la aparición de melanoma debido a que anima a la exposición solar recreacional (201).

En nuestro estudio en cuanto al uso de protección solar en los pacientes diagnosticados de melanoma, según edades (0-10, 10-18 y mayores de 18 años) observamos que un elevado porcentaje de pacientes no ha usado nunca factor de protección solar a lo largo de su vida. Sin embargo estudios como el llevado a cabo por Autier P y col. en 1998, sobre el uso de factor de protección solar y nevos encuentra que tan sólo un 5% de los niños no han usado nunca factor de protección solar (201), esto probablemente se debe a un cambio de los hábitos a lo largo de los años, ya que la mayoría de nuestros pacientes tienen edades entre 40-60 años y por tanto en su infancia no existían campañas prevención primaria que promovieran el uso de fotoprotectores.

Tabla 30. Uso de factor de protección solar a lo largo de la vida

FACTOR DE PROTECCIÓN SOLAR	0-10 AÑOS n=100	10-18 AÑOS. n=101	>18 AÑOS n=100
SIEMPRE	1(1)	1(1)	2(2)
NORMALMENTE	7(7)	8(7,9)	13(13)
POCO	10(10)	11(10,9)	16(16)
NULA	82(82)	81(80,2)	69(69)

Obtuvimos diferencias significativas entre el uso del factor de protección solar entre los 10-18 años según el sexo, observando que existe un mayor porcentaje de varones que utilizan factor de protección solar normalmente (18,8%) respecto a las mujeres (2,9%), ($p= 0,037$), a diferencia de los datos obtenidos en la literatura donde se registra mayor uso de fotoprotección en las mujeres, como refleja el estudio llevado a cabo por Geller AC y col. publicado en el año 2002, sobre el uso de fotoprotectores, quemaduras solares y cámaras de bronceado entre más de 10.000 niños y adolescentes de USA, donde se observa que las mujeres utilizan de forma rutinaria con más frecuencia fotoprotectores que los varones (202).

Tabla 31. Utilización de factor de protección solar según sexo entre los 10-18 años

UTILIZACIÓN DE FACTOR DE PROTECCIÓN SOLAR (10-18 años)	HOMBRE n=32	MUJER n=69	P
SIEMPRE	0(0)	1(1,4)	0,037
NORMALMENTE	6(18,8)	2(2,9)	
POCO	2(6,3)	9(13)	
NULA	24(75)	57(82,6)	

Además se obtuvieron diferencias significativas en cuanto al uso de factor de protección solar en la infancia (menores de 10 años) y entre 10-18 años y tipo anatomoclínico observándose ausencia de protección solar sobre todo en el lentigo maligno melanoma, melanoma de extensión superficial y nodular ($p < 0,001$).

Tabla 32. Uso de factor de protección solar en los primeros 10 años y tipo anatomoclínico

FACTOR DE PROTECCIÓN SOLAR (0-10 años)	LMM n=3	MES n=64	MLA n=8	MN n=13	LM n=6	NC n=6	P
SIEMPRE	0	0	0	1(7,7)	0	0	<0,001
NORMALMENTE	0	3(4,7)	1(12,5)	1(7,7)	2(33,3)	0	
POCO	0	2(3,1)	4(50)	0	1(16,7)	3(50)	
NULA	3(100)	59(92,2)	3(37,5)	11(84,6)	3(50)	3(50)	

Tabla 33. Uso de factor de protección solar entre los 10-18 años y tipo anatomoclínico

FACTOR DE PROTECCIÓN SOLAR (10-18 años)	LMM n=3	MES n=65	MLA n=8	MN n=13	LM n=6	NC n=6	P
SIEMPRE	0(0)	0(0)	0(0)	1(7,7)	0(0)	0(0)	<0,001
NORMALMENTE	0(0)	3(4,6)	2(25)	1(7,7)	2(33,3)	0(0)	
POCO	0(0)	4(6,2)	3(37,5)	0(0)	1(16,7)	3(50)	
NULA	3(100)	58(89,2)	3(37,5)	11(84,6)	3(50)	3(50)	

En el estudio llevado a cabo por Westerdahl y col. de casos-controles en el que investigan la asociación entre el uso de fotoprotectores y melanoma publicado en el año 2000, estudian 571 pacientes diagnosticados de melanoma entre 1995-1997 y 913 controles entre 16-80 años. La media del factor de protección solar utilizada oscilaba entre 2 -25. Los pacientes que utilizaban fotoprotector se exponían más al sol que los que no lo utilizaban. Las personas que utilizaban el fotoprotector no tenían una disminución del riesgo de melanoma, sino al contrario se observó un aumento del riesgo de desarrollar melanoma en las personas que usaban de manera regular fotoprotección después de ajustar por historia de quemaduras solares, color del pelo (OR:1,8). El patrón de riesgo se observó exclusivamente para las lesiones localizadas en el tronco.

Estos resultados se pueden atribuir al bajo factor de protección utilizado pero apoya la hipótesis que los usuarios de fotoprotectores se exponen más tiempo al sol y esto a su vez está asociado con la aparición de melanoma (203).

2.5 Quemaduras por RUV.

Numerosos estudios confirman que la presencia de quemaduras solares en la infancia supone un factor de riesgo para el desarrollo de melanoma. En el estudio de casos-controles llevado a cabo por Dubin N y col. estudian 289 pacientes con melanoma para ver la relación entre exposición solar y melanoma y observan que una historia de quemadura solar severa con ampollas está asociado con un aumento del riesgo de melanoma tres veces para personas que no se broncean bien (OR=2,9) (204).

En otro estudio de casos-controles llevado a cabo entre los años 1995-1998 en población blanca de Brasil, se evaluó en 103 pacientes con melanomas y 206 controles la presencia de quemadura solar, uso de fotoprotectores y fenotipo como factor de riesgo para melanoma. Observaron que en aquellos pacientes que referían un elevado número de quemaduras solares existía un riesgo significativamente elevado de padecer melanoma. Aquellos pacientes que refirieron 30 o más episodios de quemadura solar mostraban un OR=11,4, por lo que los episodios de quemadura solar de repetición suponen uno de los más importantes factores de riesgo para melanoma (205).

En nuestro estudio hemos obtenido en cuanto a las quemaduras por radiación ultravioleta, en las diferentes etapas de la vida (0-10, 10-18, mayores de 18 años), que la mayoría de pacientes ha presentado entre 1-3 episodios de quemadura por radiación ultravioleta al año en casi todas las etapas de su vida (49%).

Tabla 34. Quemaduras por RUV a lo largo de la vida

		TOTAL AÑOS n=100	0-10 AÑOS n=100	10-18 AÑOS n=101	>18 AÑOS N=100
QUEMADURA POR RUV	MÁS DE 5 EPISODIOS AÑO	2(2)	4(4)	4(4)	5(5)
	ENTRE 3-5 EPISODIOS AÑO	9(9)	6(6)	6(6)	6(6)
	ENTRE 1-3 EPISODIOS AÑO	49(49)	29(29)	36(36)	40(40)
	NO	40(40)	61(61)	54(54)	49(49)

Si comparamos nuestros datos de quemadura solar en la infancia con los del estudio llevado a cabo por Autier P y col. obtenemos datos similares. Este estudio fue publicado en el año 1998 y estudiaba el uso de fotoprotección y aparición de nevus en niños de 6-7 años en ciudades europeas, obteniendo que un elevado porcentaje de los niños presentaron algún episodio de quemadura solar cada año (54%) (201).

En otro estudio llevado a cabo por Geller AC y col. sobre el uso de fotoprotector y quemadura solar entre más de 10.000 niños americanos encontraron que un 47,2% de los niños del estudio había presentado uno o dos quemaduras cada verano, un 35,8% más de tres quemaduras y un 16,7 % ninguna quemadura solar (202). Si comparamos nuestros datos con los de este estudio obtenemos en la infancia y adolescencia datos inferiores en cuanto al número de quemaduras solares (6% de pacientes con más de 3 quemaduras entre 0-10 y 10-18 años) y obtenemos datos muy superiores de ausencia de quemadura solar (61 y 54% para 0-10 y 10-18 años respectivamente), esto posiblemente pueda deberse a que han pasado mucho años y los pacientes no recuerdan con claridad la presencia de quemadura solar en su infancia.

Además en nuestro estudio hemos obtenido diferencias significativas entre el tipo anatomoclínico y la presencia de quemaduras por RUV posterior al diagnóstico de melanoma, parece que los pacientes con melanoma nodular (7,7%) y léntigo maligno melanoma (33%) sufren con mayor frecuencia quemadura por Radiación UV después del diagnóstico de melanoma (p= 0,002).

Tabla 35. Quemadura por radiación ultravioleta posterior al diagnóstico y tipo anatomoclínico

QUEMADURA POR RUV TRAS DIAGNÓSTICO	LMM n=3	MES n=64	MLA n=8	MN n=13	LM n=6	NC n=6	P
ENTRE 1-3 EPISODIOS	1(33)	0(0)	0(0)	1(7,7)	0(0)	0(0)	0,002
NO QUEMADURA	2(66,7)	64(100)	8(100)	12(92,3)	6(100)	6(100)	

2.6 Radiación UV artificial.

Normalmente las cámaras ultravioleta comerciales emiten RUV A en el rango de 320 nm-400 nm. Dado que las cámaras de bronceado se pusieron de moda en los años 70 existe una limitación en la información disponible y sobre su efecto en el riesgo de melanoma.

Karagas y col. llevaron a cabo un estudio de casos y controles en Estados Unidos donde demostraron que el uso de cualquier dispositivo para bronceado estaba asociado con un incremento del riesgo de carcinomas basocelulares (OR=1,5) y carcinomas epidermoides (OR=2,5)(206).

En un estudio de casos-controles llevado a cabo en Suecia con 571 pacientes diagnosticados de melanoma y 913 controles sanos entre 16-80 años, se observó un riesgo elevado de desarrollar melanoma en aquellos pacientes expuestos a cámaras de bronceado, tras ajustar según las características fenotípicas (OR=1,8). Además se observó un riesgo mayor en aquellos pacientes que comenzaron a utilizar las cámaras de bronceado a edades tempranas, menores de 36 años, y el mayor riesgo se observó para las lesiones localizadas en las extremidades (207).

En un estudio llevado a cabo por Autier y col. en el año 1994, tratan de valorar si la exposición a la radiación ultravioleta artificial es un factor de riesgo para melanoma. Se trata de un estudio de casos-controles, en personas mayores de 20 años de piel clara llevado a cabo en Alemania, Francia y Bélgica. Se incluyeron 420 pacientes diagnosticados de melanoma y 447 controles sin historia de cáncer cutáneo. La exposición a la radiación UV artificial antes de 1980 está asociada con un riesgo estimado crudo de 2,77 para al menos 10 horas de exposición acumulada. El riesgo es de 2,12 después de ajustar por edad, sexo, color del pelo, media del número de vacaciones en lugares soleados. Además aquellos pacientes que sufrieron quemadura por RUV A artificial y que acumularon al menos 10 horas de exposición el riesgo aumentó a 4,47. Por lo tanto concluyen que la exposición a la radiación ultravioleta artificial A aparentemente incrementa el riesgo de melanoma cutáneo. Aunque es razonable pensar que la radiación ultravioleta A es peligrosa para el desarrollo de melanoma cutáneo no se puede establecer firmemente en el estudio. Además dado que estos dispositivos se comenzaron a utilizar en los años 70-80, los estudios epidemiológicos tienen dificultad en revelar cualquier incremento del riesgo de melanoma cutáneo desencadenado después de esas fechas debido al elevado periodo de latencia entre la exposición y la aparición del melanoma (63).

En nuestro estudio muy pocos pacientes presentaron exposición a radiación ultravioleta artificial, observando que la mayoría de los pacientes no han recibido radiación ultravioleta artificial (97%), a diferencia de lo que se recoge en algunos estudios como el comentado anteriormente, de casos-controles de Geller AC y col. sobre el uso de fotoprotector, uso de cámaras de bronceado entre más de 10.000 niños y adolescentes americanos. Obtuvieron en su estudio que un 10% de los adolescentes utilizaban cámaras de bronceado, pero sobre todo las niñas entre 15-18 años (202). Posiblemente estas diferencias se deban a cambios en los hábitos de los adolescentes en la actualidad.

Tabla 36. Exposición a radiación ultravioleta

EXPOSICIÓN A RUV ARTIFICIAL	TOTAL AÑOS n=101	UVA n=101	PUVA n=101	UVB n=101	ANTES DIAGNOSTICO n=101	TRAS DIAGNÓSTICO n=101
<i>INTENSA(>40 horas/año)</i>	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
<i>MODERADA (20-40 horas/año)</i>	0(0)	2(2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
<i>BAJA (<20 horas/año)</i>	2(2)	2(2)	0(0)	0(0)	2(2)	0(0)
<i>NULA</i>	98(97)	97(96)	101(100)	101(100)	99(98)	101(100)

Sin embargo, en nuestro estudio se obtuvieron diferencias significativas cuando se compararon la exposición a radiación ultravioleta artificial (total años) y el estadio (enfermedad localizada, metástasis regionales y metástasis a distancia), reflejándose que aquellos pacientes con metástasis a distancia presentaba mayores porcentajes de exposición a RUV artificial frente a otros estadios ($p<0,001$). En algunos estudios se ha visto que el diagnóstico de melanoma en épocas de mayor exposición solar empeora el pronóstico.

Tabla 37. Exposición a Radiación ultravioleta artificial (total años) y estadio

EXPOSICIÓN A RUV ARTIFICIAL (TOTAL AÑOS)	ENFERMEDAD LOCALIZADA n=87	METÁSTASIS REGIONALES n=9	METÁSTASIS A DISTANCIA n=5	P
<i>INTENSA (> 40 horas/año)</i>	0(0)	0(0)	1(20)	<0,001
<i>BAJA (< 20 horas/año)</i>	1(1,1)	0(0)	1(20)	
<i>Nula</i>	86(98,9)	9(100)	3(60)	

Además se observaron las mismas diferencias para la Radiación ultravioleta artificial UVA y estadio, encontrando en pacientes con metástasis a distancia mayor exposición a dicha radiación artificial (exposiciones moderadas de 20-40 horas/año) en 40% de los pacientes y baja (exposiciones de <20 horas/año) en un 20% de los pacientes frente a otros estadios en que era nula.

Tabla 38. Exposición a radiación ultravioleta A y estadio

EXPOSICIÓN A RADIACION ULTRAVIOLETA ARTIFICIAL UVA	ENFERMEDAD LOCALIZADA n=87	METÁSTASIS REGIONALES n=9	METÁSTASIS A DISTANCIA n=5	P
MODERADA (20-40 horas/año)	0(0)	0(0)	2(40)	<0,001
BAJA (< 20 horas/año)	1(1,1)	0(0)	1(20)	
NULA	86(98,9)	9(100)	2(40)	

3. ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES.

3.1 Antecedentes personales de melanoma.

Los pacientes con antecedentes personales de melanoma cutáneo tienen un riesgo incrementado de desarrollar un segundo melanoma.

En el estudio llevado a cabo por Andrew DiFronzo L y col. publicado en 1999, estudiaron el riesgo de desarrollar un segundo melanoma en 8.928 pacientes diagnosticados de melanoma en estadio I o II del AJCC desde el año 1978 a 1998. Un 3,4% de los pacientes desarrolló un segundo melanoma cutáneo. Este segundo melanoma fue diagnosticado en un 9,7% de los pacientes a los dos meses del diagnóstico del tumor inicial y el resto posteriormente. Se estima que la tasa de incidencia de un segundo melanoma es de 325 por 100.000. El riesgo de desarrollar un segundo melanoma fue de un 2,8% en los primeros cinco años y de un 3,6% a los 10 años. Además el riesgo de desarrollar un segundo melanoma es más elevado en pacientes jóvenes (15-39 años) o en los pacientes mayores (65-79 años) (208).

Ferrone CR y col. llevaron a cabo otro estudio publicado en 2005, donde estudiaron los rasgos clínico-patológico y los factores de riesgo para desarrollar melanomas primarios múltiples. Revisaron un total de 4.484 pacientes diagnosticados de su primer melanoma cutáneo entre 1996 y 2002. El 8,6% de los pacientes presentaron 2 o más melanomas cutáneos primarios. En el 74% de los pacientes el tumor más grueso fue el melanoma de primer diagnóstico. El 59% de los pacientes presentó el segundo melanoma en el primer año tras el diagnóstico. El 21 % de los pacientes con múltiples melanomas presentaba antecedentes familiares de melanoma frente al 12% con un único melanoma (209).

En nuestro estudio presentaron un único melanoma el 96,7% de los pacientes. Obtuvimos datos similares a los reflejados en la literatura, en cuanto al porcentaje de melanomas múltiples, como en el estudio de DiFronzo y col. ya que el 3,3% de los pacientes presentaron melanomas múltiples, aunque es un porcentaje inferior al que obtiene Ferrone y col. en su estudio (8,6%). Los melanomas múltiples en nuestro estudio fueron todos diagnosticados en mujeres. En dos pacientes, los melanomas se diagnosticaron en el mismo momento y en las otras dos pacientes al año y a los dos años del diagnóstico. De estos pacientes con varios melanomas, un paciente presentaba antecedentes familiares de melanoma (25%) (datos similares a los que se describen en la literatura (209). El segundo melanoma en todos los casos fue más delgado que el

primero como está referido en la literatura. Posiblemente esto sea debido al diagnóstico precoz por el estricto seguimiento al que se somete a estos pacientes.

3.2 Número total de nevus.

La presencia de nevus melanocíticos benignos es un factor de riesgo para melanoma. El grupo Escocés para Melanoma identificó en un estudio sobre la incidencia, factores de riesgo y prevención de melanoma publicado en 1998, que el número total de nevus melanocíticos benignos era el factor de riesgo más importante para melanoma en la población caucásica (210). Conclusiones similares se obtienen en un estudio de casos y controles sobre el riesgo de melanoma, llevado a cabo por Tucker MA y col. publicado en 1997. Estudiaron 716 casos entre enero de 1991-1992 y 1.014 controles. Concluyeron que el riesgo de melanoma está relacionado con el número de nevus y con la presencia de nevus displásicos. El incremento en el número de nevus aumenta dos veces el riesgo de melanoma y el número de nevus pequeños o grandes no displásicos aumenta cuatro veces al riesgo de melanoma. Por tanto el riesgo de melanoma está relacionado con el número de nevus tanto benignos como displásicos (47).

Además en un estudio llevado a cabo en la población del mediterráneo por Rodenas y col. entre los años 1988-1993 con 116 casos y controles donde estudiaron los nevus melanocíticos y el riesgo de melanoma en el sur de España demostraron que el melanoma aparece no sólo en individuos con un mayor número de nevus, sino en la zona de mayor concentración de nevus. Además el número de nevus está asociado con la edad, el sexo y la historia de quemaduras solares (211).

En el estudio de Holly y col. 1987, se estima que el riesgo relativo de desarrollar melanoma para nevus comunes es de 4,4 para 26-50 nevus y de 6,2 para 51-100 nevus. El estudio de Garbe y col. en 1989 estiman un riesgo relativo para melanoma de 7,3 para pacientes con el número de nevus entre 41-60 y de 14,7 para más de 60 nevus (212).

En un estudio de casos y controles, llevado a cabo por Landi MA y col. en 2002 en el que estudiaron en 183 casos y 179 controles la reparación del DNA, nevus displásicos, nevus comunes y sensibilidad al sol en el desarrollo de melanoma cutáneo, encontraron que el 48,3% de los casos presentaban menos de 40 nevus y un 51,7% de los casos entre 40-190 nevus, en los controles existía un mayor porcentaje de pacientes

con menos de 40 nevus que respecto a los casos y menor porcentaje de pacientes con más de 40 nevus (213).

En nuestro estudio hemos obtenido que el 68,5% de los pacientes diagnosticados de melanoma presentaron menos de 50 nevus, porcentaje inferior de nevus al que se describe en la literatura para pacientes diagnosticados de melanoma (213) y que se asemejan más a los datos de nevus obtenidos en los controles. El 19,6% de los pacientes presentaron entre 50-100 nevus y ya un menor porcentaje de pacientes presenta entre 100-150 nevus (7,6%). El 4,3% de los pacientes presentó más de 200 nevus.

3.3 Nevus displásicos.

El 30% de los melanomas aparecen en asociación con precursores como los nevus displásico. La prevalencia de nevus displásicos en la población caucásica varía desde el 5 al 20% con una media del 10% (212). El número de nevus displásicos también se considera un factor de riesgo independiente para melanoma. La presencia de nevus displásicos se relaciona con la edad, el sexo, pigmentación, la historia de quemadura solar así como la presencia de una predisposición genética (47).

En un estudio de casos y controles sobre el riesgo de melanoma, llevado a cabo por Tucker MA y col. publicado en 1997, comentado anteriormente donde se estudiaron 716 casos entre enero de 1991-1992 y 1.014 controles, observaron que la presencia de nevus displásicos aumenta dos veces el riesgo de melanoma y que la presencia de 10 o más nevus displásicos aumenta 12 veces el riesgo de melanoma (47).

En el estudio de Augustsson y col. 1991(Estocolmo), estimaron el riesgo relativo de los nevus displásicos para melanoma en 2,5 para 1-2 nevus displásicos y 15,6 para más de dos nevus displásicos. En el estudio de Hapern y col. 1990 el riesgo relativo es de 6,8 para cualquier nevus displásico (212).

Landi MA y col. llevaron a cabo un estudio de casos y controles en 2002, en el que estudiaron en 183 casos y 179 controles la reparación del DNA, los nevus displásicos, los nevus comunes y sensibilidad al sol en el desarrollo del melanoma cutáneo, encontraron que el 51,1% de los casos presentaban nevus displásicos frente a un 17,9 % de los controles (213).

En nuestro estudio obtuvimos que en un 5,7 % de los pacientes con melanoma presentaron nevus displásicos manteniendo los mismos porcentajes por sexo, con datos inferiores a los referidos en la literatura.

3.4 Antecedentes personales de neoplasias no cutáneas.

Existe controversia en la literatura sobre si los pacientes con melanoma tienen mayor riesgo o no de una neoplasia no cutánea. Algunos estudios sugieren que no existe un aumento de la incidencia de neoplasias no cutáneas incluso después de un seguimiento a largo plazo (171).

En otros estudios como el realizado por Schmid–Wendtner MH y col. publicado en el año 2001, estudian el riesgo de una segunda neoplasia en pacientes con melanoma. Estudiaron 4.597 pacientes con melanoma entre los años 1977 y 1992, obteniendo que el 6,4% de los pacientes desarrolló una o más neoplasias, en la mitad de los pacientes la segunda neoplasia fue un segundo melanoma (3,3% de los pacientes) y en menor medida presentaron otros tipos de cáncer como cáncer de mama, próstata, colon, recto o riñón. Se observó que existía sobre todo un riesgo elevado significativo para el desarrollo de carcinoma de riñón en varones, por lo que recomiendan en los pacientes con melanoma el estudio mediante ultrasonidos para detección de metástasis de melanoma y para la detección precoz de cáncer de riñón en varones (214).

Lens MB y col. publicaron en el 2005 otro estudio donde encontraron una asociación entre melanoma cutáneo y linfoma no Hodgkin. Estudiaron 137.612 pacientes con linfoma no Hodgkin y 109.532 pacientes con melanoma y encontraron un aumento significativo del riesgo de padecer linfoma no Hodgkin en aquellos pacientes que sobreviven a un melanoma y a la inversa, un mayor riesgo de melanoma cutáneo en pacientes que superan un linfoma no Hodgkin (215).

En nuestro estudio obtuvimos datos superiores de una segunda neoplasia frente a los que se reflejan en la literatura. Un 10,7% de los pacientes diagnosticados de melanoma presentaron otra neoplasia no cutánea diagnosticada previamente al melanoma en la mayoría de los casos o bien durante el seguimiento del paciente. Las mujeres presentaban un mayor porcentaje de segunda neoplasia que los varones (12,3% y 7,7% respectivamente). La neoplasia que se observó con mayor frecuencia es la neoplasia ginecológica (33,3%), seguida de la neoplasia urinaria (25%), tiroides (16,7%) y en iguales porcentajes le siguen pulmón, recto y mama (8,3%), observándose respecto a la incidencia general de cáncer por localizaciones un elevado porcentaje de neoplasia de tiroides y neoplasia urinaria y un menor porcentaje de neoplasia de mama, pulmón y recto. (Datos del Registro de Cáncer americano: colon y recto 12%, urinaria 9%, mama 32%, pulmón 16%) (173). No se registraron casos de neoplasias hematológicas ni de cáncer de riñón como se recoge en la literatura.

3.5 Antecedentes familiares de melanoma y cáncer cutáneo no melanoma.

Entre el 5-10% de los melanomas cutáneos malignos son familiares. En un estudio francés llevado a cabo por Grange F y col. en 1995 compararon las características del melanoma familiar en 295 pacientes. Encontraron que un 8% de los pacientes presentaban melanoma familiar y existían diferencias en cuanto al fototipo en las formas familiares de melanoma como pelo rojo, incapacidad para el bronceado y la presencia de nevus atípicos (fueron diferencias significativas). Otras diferencias que encontraron fue que los pacientes con melanoma familiar eran más jóvenes al diagnóstico del melanoma, presentaban mayor número de nevus y desarrollaban varios melanomas primarios (216). Para otros autores el porcentaje de melanoma familiar es inferior, estando en el 2% de los pacientes con melanoma.

En nuestro estudio hemos encontrado datos similares de melanoma familiar a los referidos por Grange y col. Un 7,1% de los pacientes refirió tener algún familiar con melanoma siendo el porcentaje de antecedente familiar de melanoma para las mujeres mayor que para los hombres.

No hay datos en la literatura de cáncer cutáneo no melanoma en familiares de pacientes con melanoma.

En nuestro estudio hemos obtenido que el 4,4 % de los pacientes refieren antecedentes familiares de cáncer cutáneo no melanoma, siendo el porcentaje mayor en las mujeres cuando se observa la distribución por sexo.

3.6 Antecedentes familiares de nevus displásicos.

La presencia de nevus displásicos en familiares de primer grado de pacientes con melanoma incrementa el riesgo de melanoma en los pacientes afectos dependiendo de si el familiar ha presentado además antecedentes de melanoma o no. Aquellos pacientes que presentan antecedentes familiares de nevus displásicos sin historia de melanoma familiar presentan un riesgo incrementado de 90 para padecer melanoma respecto a población general. Si además del antecedente personal y familiar de nevus displásicos presenta antecedente familiar de melanoma el riesgo se multiplica por 400-500.

En nuestro estudio no hemos registrado ningún familiar que presentara nevus displásicos.

3.7 Antecedentes familiares de neoplasias no cutáneas.

En diversos estudios se ha demostrado que en el melanoma maligno familiar, sobre todo cuando se presenta el síndrome de melanoma- nevus atípico familiar no sólo existe una predisposición a melanoma sino a otros tumores como el cáncer de pulmón, páncreas y mama (217).

En nuestro estudio hemos encontrado datos similares a los registrados en la literatura, en cuanto a que las neoplasias más frecuentes registradas en los familiares de pacientes con melanoma fueron el cáncer de pulmón y mama.

Encontramos que un 52,2 % de los pacientes del estudio presentaban algún antecedente familiar de neoplasia no cutánea, siendo la neoplasia más frecuente la de pulmón (15%), seguida de la de mama (12,4%) como se describe en la literatura. Después le seguían la neoplasia urinaria (8,8%), hematológica (8%), ginecológica y colon (5,3%). Las neoplasias del SNC, ósea y tiroides se recogen con menor frecuencia. Además en el estudio se observaron diferencias significativas entre los antecedentes familiares de neoplasia de páncreas y el tipo anatomoclínico ($p= 0,028$), así como entre los antecedentes familiares de neoplasias de tiroides y el tipo anatomoclínico ($p= 0,009$).

El tipo anatomoclínico que con mayor frecuencia asocia cáncer de páncreas es el léntigo maligno (28,6%). El tipo anatomoclínico que con más frecuencia asocia antecedentes familiares de neoplasia de tiroides es el léntigo maligno (14,3%). Tabla 39 y 40.

Tabla 39. Antecedentes familiares de neoplasia de páncreas y tipo anatomoclínico

	LMM n=3	MES n=72	MLA n=8	MN n=15	LM n=7	NC n=8	P
NEOPLASIA DE PÁNCREAS	0(0)	2(2,8)	1(12,5)	0(0)	2(28,6)	0(0)	0,028

Tabla 40. Antecedentes familiares de neoplasia de tiroides y tipo anatomoclínico

	LMM n=3	MES n=72	MLA n=8	MN n=15	LM n=7	NC n=8	P
NEOPLASIA DE TIROIDES	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(14,3)	0(0)	0,009

LMM: Léntigo maligno melanoma MES: Melanoma de extensión superficial MLA: Melanoma lentiginoso acral MN: Melanoma nodular LM: Léntigo maligno NC: No clasificado

4. MELANOMA SOBRE NEVUS CONGÉNITO

Existe controversia sobre el riesgo de desarrollar un melanoma en pacientes con nevus congénitos.

Los nevus melanocíticos congénitos aparecen en aproximadamente un 1 % de los recién nacidos y se clasifican según el tamaño. Los nevus melanocíticos congénitos gigantes son aquellos mayores de 20 cm mientras que los pequeños son los menores de 1,5 cm. Los nevus congénitos gigantes se han asociado a un incremento del riesgo de melanoma, así en el estudio de Marghoob AA y col. publicado en 1996, estudian de manera prospectiva 92 pacientes con nevus congénitos gigantes durante 5 años para valorar el riesgo de desarrollar melanoma y obtienen que el riesgo acumulativo a los 5 años de vida de desarrollar melanoma fue del 4,5%. Así que concluyen que los pacientes con nevus melanocíticos congénitos gigantes presentan un riesgo significativamente mayor de padecer un melanoma sobre el nevus que la población general por lo que debe mantenerse a estos pacientes bajo revisiones periódicas (41). Además en el estudio de DeDavid M y col. valoran la incidencia de melanoma en 117 pacientes registrados en la Universidad de Nueva York con nevus melanocíticos congénitos gigantes y 172 casos de nevus congénitos gigantes de la literatura mundial y concluyen en su estudio que el riesgo de desarrollar melanoma en un nevus melanocítico congénito gigante es mayor en aquellos nevus de localización axial y mucho menos frecuente en aquellos nevus localizados en las extremidades (218). Zaal LH y col. en el año 2000, estudiaron el registro de pacientes diagnosticados de nevus congénitos (3.929 pacientes) entre los años 1989- 2000 y los siguieron durante 5 años. Obtuvieron que los pacientes con nevus gigantes presentaron un 51,6% de riesgo de desarrollar un melanoma en comparación con la población general (219). Sin embargo, otros estudios no encuentran mayor riesgo de melanoma sobre nevus congénitos, como el estudio de Berg P y col. publicado en el 2003 en el que estudian 3.922 nevus melanocíticos congénitos entre los años 1973 y 1986, de los cuales 1.058 casos se siguen durante 15 años o más. Encontraron que la incidencia de nevus congénito es baja y no encontraron relación con melanoma cutáneo, por lo que en este estudio no hay datos para apoyar la exéresis profiláctica de nevus congénitos (43).

En cuanto a los nevos congénitos pequeños y medianos los estudios no muestran un riesgo mayor que en la población general de desarrollar melanoma (220).

En nuestro estudio obtuvimos un elevado porcentaje de melanomas diagnosticados sobre nevos congénitos. Ninguno se presentó sobre nevos congénito gigante, aparecieron en adultos sobre nevos medianos o pequeños a diferencia de los que se observa en la literatura.

5. TIEMPO DE EVOLUCIÓN, TIEMPO DESDE LOS SIGNOS DE ALARMA Y MOTIVO DE CONSULTA.

El melanoma es un tumor que sólo tiene cura cuando se diagnostica en las etapas tempranas de la enfermedad, de ahí la importancia de un diagnóstico precoz y de las medidas de prevención primaria. En las últimas tres décadas se ha visto un incremento en la detección precoz del melanoma, lo que ha llevado a un aumento de la supervivencia a los 5 años.

En el estudio llevado a cabo por Schmid-Wendtner MH y col. publicado en el 2002 en el que valoran el retraso en el diagnóstico de melanoma cutáneo en 233 paciente, observan que más de un tercio de los pacientes del estudio (29,2%) retrasaron el diagnóstico más de 12 meses, desde que observaron cambios en la lesión pigmentada hasta que consultaron (221), datos similares a los obtenidos en nuestro estudio donde observamos que aproximadamente un 30% de los pacientes consultaron entre los 6-12 meses después de la aparición de los signos de alarma y un 43,75% en los tres primeros meses de presentarse el motivo de alarma.

En nuestro estudio el tiempo de evolución del melanoma también es elevado, observando que un porcentaje importante de pacientes refieren lesiones de más de 24 meses de evolución, un 19,8% lesiones de 12-24 meses de evolución y tan sólo un 1,2% refiere lesiones de menos de 3 meses de evolución.

Además en el estudio de Schmid-Wendtner y col. observaron que los datos de alarma más frecuentes registrados por los pacientes fueron cambios en el color y cambio del tamaño o elevación de la lesión, como en nuestro estudio (221).

Nosotros obtuvimos que los datos de alarma más frecuentes descritos fueron el crecimiento de la lesión (52,3%) seguido del cambio de color. El cambio de forma y el sangrado son motivos de consulta descritos con menor frecuencia (16,5 y 12,8%). Se observaron diferencias significativas en cuanto al motivo de consulta y la localización según se refleja en las tablas 41 y 42.

Tabla 41. Cambio de color según localización

MOTIVO CONSULTA CAMBIO DE COLOR	CABEZA N=19	TRONCO n=42	EXTREMIDADES SUPERIORES n=24	EXTREMIDADES INFERIORES n=24	P
PRESENTE	7(36,8)	12(28,6)	5(20,8)	14(58,2)	0,043

Tabla 42. Sangrado según localización

SANGRADO	CABEZA n=19	TRONCO n=42	EXTREMIDADES SUPERIORES n=24	EXTREMIDADES INFERIORES n=24	P
PRESENTE	6(31,6)	5(11,9)	1(4,2)	2(8,3)	0,045

Con estos datos se debe insistir en las campañas de diagnóstico precoz, informando a la población sobre los signos de alarma en las lesiones pigmentadas (Asimetría, Bordes irregulares, Cambio de color, Diámetro mayor de 6 mm y cambio en la evolución de una lesión pigmentada) y enseñar a los pacientes a realizarse de manera periódica una autoexploración (222).

VI. CONCLUSIONES

1. El melanoma se diagnostica en nuestro medio con mayor frecuencia en mujeres que en varones aunque observamos dos picos de mayor diagnóstico en varones en los años 2002 y 2005. La edad media de diagnóstico es de aproximadamente 55 años, siendo ligeramente superior en varones que en mujeres.
2. La localización más frecuente es el tronco, seguido de las extremidades superiores, inferiores y cabeza y cuello. En la distribución por sexo, en los hombres la localización más frecuente fue el tronco y en las mujeres las extremidades inferiores ($p < 0,05$).
3. El tipo anatomoclínico más frecuente registrado es el melanoma de extensión superficial, seguido del melanoma nodular, melanoma lentiginoso acral y léntigo maligno melanoma. Según localización el melanoma nodular es más frecuente en la cabeza-cuello, en el tronco y extremidades el melanoma de extensión superficial.
4. Un tercio de las lesiones muestran un nivel III de Clark, seguido de los niveles IV y II de Clark. Se observa tendencia al aumento del nivel II de Clark a lo largo de todo el período del estudio. El Breslow categorizado muestra que un porcentaje elevado de melanomas son menores de 1 mm, aunque existe un considerable porcentaje de pacientes con tumores entre 2,01-4 mm y mayores de 4 mm. El Breslow medio muestra que los varones presentan tumores más gruesos que las mujeres.
5. El 16,5% de los melanomas presentaban ulceración, siendo más frecuente en los varones. Algo más de la mitad de los melanomas que presentaban regresión eran menores de 1 mm. El ganglio centinela fue positivo en un 15 % de los pacientes a los que se realizó, encontrando un mayor porcentaje de positividad en las mujeres. La mayoría de los pacientes con ganglio centinela positivo presentaban Breslow superiores a 3 mm. En cuanto a la localización del ganglio centinela, la axilar fue más frecuente en los varones y la inguinal en mujeres ($p < 0,05$). Las linfadenectomías realizadas buena parte fueron positivas presentando un único

ganglio afecto. En cuanto a las metástasis a distancia la localización más frecuente fue la cutánea y subcutánea.

6. La inmensa mayoría de los pacientes se encuentran en un estadio localizado en el momento del diagnóstico. En cuanto al tratamiento del melanoma, prácticamente todos los pacientes reciben tratamiento quirúrgico del tumor primario y un menor porcentaje cirugía de las metástasis regionales o viscerales. En cuanto al tratamiento no quirúrgico un tercio de los pacientes recibió tratamiento con inmunoterapia y un porcentaje bajo recibió quimioterapia y/ o radioterapia.
7. La mitad de los pacientes presentaban un fototipo II, seguido del fototipo III; siendo el fototipo II más frecuente en mujeres y el III en los hombres. La mayoría de los pacientes presentaban ojos marrones a diferencia de lo que se describe en la literatura en los pacientes con melanoma (ojos claros), posiblemente se deba a las características propias de la población canaria. Las mujeres sin embargo tenían color de ojos más claro que los varones ($p<0,05$). El color de pelo más frecuente fue el castaño, seguido del color negro.
8. La mayoría de los pacientes refirió una exposición solar intermitente, factor de riesgo más importante sobre todo para melanomas en zonas no expuestas (tronco). La mitad de los pacientes refieren un grado de exposición solar moderado (50-120 horas/años) a lo largo de su vida, pero un elevado porcentaje de pacientes refiere un grado de exposición moderada-intensa entre 0-10 años y entre 10-18 años. Se observaron diferencias entre la intensidad de la exposición solar y el tipo anatomoclínico relacionando exposiciones solares intensas (más de 120 horas /años) con el léntigo maligno melanoma y exposiciones solares moderadas para el melanoma de extensión superficial y melanoma nodular ($p<0,05$). En cuanto a las quemaduras por radiación ultravioleta la mayoría de los pacientes diagnosticados de melanoma no refieren antecedentes de quemaduras a lo largo de su vida y un tercio refiere 1-3 quemaduras al año entre los 0-18 años. La elastosis solar fue el daño actínico descrito con más frecuencia, sobre todo en mujeres ($p<0,05$), dato que actualmente se considera como marcador de buen pronóstico.

9. En cuanto al uso del protector solar encontramos que la mayoría de los pacientes no han usado nunca protector solar, pero entre los que lo usaron encontramos mayor porcentaje de varones que de mujeres a diferencia de lo que se describe en la literatura ($p < 0,05$). Posiblemente este dato se deba a que la mayoría de los pacientes están en torno a los 50 años y el uso de los fotoprotectores se ha venido incentivando desde hace pocos años.
10. Cuatro pacientes presentaron varios melanomas y sólo un tercio de los pacientes presentaron más de 50 nevos, porcentaje sensiblemente inferior al que se describe en la literatura, posiblemente se deba también a las características de la población canaria de fototipo más oscuro y con menor tendencia a tener nevos. El 5,7 % de los pacientes presentó nevos displásicos, datos inferiores a los referidos en la literatura posiblemente se pueda deber a diferencias histológicas en los criterios de diagnóstico de estos nevos. Se ha diagnosticado un elevado número de melanomas sobre nevos congénitos pequeños (7,5%), a diferencia de lo recogido en la literatura en que la mayoría de los melanomas surgen sobre nevos congénitos gigantes, por lo que los nevos congénitos pequeños son nevos que se deben vigilar o extirpar de manera profiláctica.
11. El motivo de alarma más frecuente fue el crecimiento y el cambio de color, observándose que el cambio de color se describió con mayor frecuencia en las extremidades inferiores ($p < 0,05$) y el sangrado en la cabeza ($p < 0,05$).
12. El tiempo de evolución del melanoma es elevado en nuestros pacientes, refiriendo la mayoría más de 24 meses de evolución, además los pacientes consultan tardíamente tras la aparición de los signos de alarma (30% consultan después de los 6 meses de los signos de alarma) lo que conlleva retraso en el diagnóstico y un peor pronóstico. Con estos datos se debe insistir en las campañas de diagnóstico precoz, informando a la población sobre los signos de alarma de las lesiones pigmentadas.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Stanbridge EJ, Nowell PC. Origins of human cancer revisited. *Cell* 1990;63:867-83.
2. Varmus H, Weinberg RA. Genes and the biology of cancer. Scientific American Library. New York, 1993.
3. Cooper GM. Oncogenes. Jones & Bartlett Publishers. Boston, 1990.
4. Micklos DA, Freyer GA. DNA Science. Cold Spring Harbor Laboratory Press. Burlington, 1990.
5. Nicolini C. Molecular basis of human cancer. Plenum press. New York, 1991.
6. United Nations. The world at Six Billion. 1999 accessed 2004.
7. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase N°. 5, Version 2.0. IARC Press, Lyon 2004.
8. Koh HK. Cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 1991;325:171-82.
9. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993;54:594-606.
10. McLennan R, Green AC, McLeod GR, Martin NG. Increasing incidence of cutaneous melanoma in Queensland Australia. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1427-32.
11. Burton RC. Malignant melanoma in the year 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50:209-13.
12. Czarnecki D, Meehan CJ. Is the incidence of malignant melanoma decreasing in young Australians? *J Am Acad Dermatol* 2000;42:672-4.
13. Rigel DS. The effect of sunscreen on melanoma risk. *Dermatol Clin* 2002;20:601-6.

-
14. Tucker MA, Goldstein AM. Melanoma etiology: where are we? *Oncogene* 2003;22:3042-52.
 15. Tardón A. Evaluación de la incidencia del melanoma en España y Europa. *Oncología* 2006;29 Supl 1:6-9.
 16. Centre for Epidemiology. The Swedish Cancer Registry. Cancer Incidence in Sweden 2000. Stockholm, Sweden: The National Board of Health and Welfare. 2000.
 17. Office for National Statistics. <http://www.statistics.gov.uk,2003>
 18. Rodenas JM, Delgado-Rodriguez M, Herranz MT, Tercedor J, Serrano S. Sun exposure pigmentary traits and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study in a Mediterranean population. *Cancer Causes Control* 1996;7:275-83.
 19. Stang A, Pukkala E, Sankila R, Soderma B, Hakulinen T. Time trend analysis of the skin melanoma incidence of Finland from 1953 through 2003 including 16.414 cases. In *J Cancer* 2006; 119:380-4.
 20. Abadía MJ, Cuchí T. Cancer Incidence in five continents volumen VIII (CIFIC-VIII-IARC), 2002.
 21. Saenz S, Conejo-Mir J, Cayuela A. Epidemiología del melanoma cutáneo en España. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96:411-8.
 22. Boyle P, Maisonneuve P, Dore JF. Epidemiology of malignant melanoma. *Br Med Bull* 1995;51 :523-47.
 23. Geller AC, Miller DR, Annas GD, Demierre MF, Gilchrest BA, Koh HK. Melanoma incidence and mortality among US whites, 1969-1999. *JAMA* 2002; 288:1719-20.
 24. Marks R. The changing incidence and mortality of melanoma in Australia. *Recent Results Cancer Res* 2002;160:113-21.

-
25. Lens MB, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2004;150:179-185.
26. Nieto A, Ruiz-Ramos M, Abdel-Kader L, Conde M, Camacho F. Gender differences in rising trends in cutaneous malignant melanoma in Spain, 1975-98. *Br J Dermatol* 2003;148:110-6.
27. Cayuela A, Rodríguez S, Lapetra J, Conejo-Mir J. Has mortality from malignant melanoma stopped rising in Spain?. Analysis of trends between 1975 and 2001. *Br J Dermatol* 2005;152:997-1000.
28. Movimiento natural de la población. Demografía y Población. INE. www.ine.es
29. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N. Tendencia de la mortalidad en España 1952-1996. Efecto de la edad, de la cohorte de nacimiento y del periodo de muerte. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2002.
30. Osterlind A. Epidemiology on malignant melanoma in Europe. *Acta Oncol* 1992;31:903-8.
31. Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW. Lifetime risk of development of skin cancer in US population: current estimate is now 1 in 5. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:1012-13.
32. Greene MH. The genetics of hereditary melanoma and nevi. 1998 update. *Cancer* 1999;86 (Supl 11):1464-77.
33. Piepkorn M. Melanoma genetics: an update with focus on the CDKN2A(p16)/ARF tumor suppressors. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:705-22.
34. Goldstein AM, Struwing JP, Chindambaram A, Fraser MC, Tucker MA. Genotype-phenotype relationships in US melanoma-prone families with CDKN2A and CDK4 mutations. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1006-10.

-
35. Sturm RA. Skin colour and skin cancer, MC1R, the genetic link. *Melanoma Res* 2002;12:405-16.
36. Kennedy C, ter Huurne J, Berkhout M, Gruis N, Bastiaens M, Bergman W, Willlemze R. Melanocortin 1 receptor (MC1R) gene variants are associated with an increase risk for cutaneous melanoma which is largely independent of skin type and hair color. *J Invest Dermatol* 2001;117:294-300.
37. Box NF, Duffy DL, Chen W, Stark M, Martin NG, Sturm RA, et al. MC1R genotype modifies risk of melanoma in families segregating CDKN2A mutations. *Am J Hum Genet* 2001;69:765-73.
38. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-54.
39. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, Yudt LM, Stark M, Robbins CM, et al. High frequency of BRAF mutation in nevi. *Nat Genet* 2003;33:19-20.
40. Sauter ER, Herlyn M. Molecular biology of human melanoma development and progression. *Mol Carcinog* 1998;23:132-43.
41. Marghoob AA, Schoenbach SP, Kopf AW, Orlow SJ, Nossa R, Bart RS. Large congenital melanocytic nevi and the risk for the development of malignant melanoma. A prospective study. *Arch Dermatol* 1996;132 (2):170-5.
42. Rhodes AR, Sober AJ, Day CL, Melsky JW, Harrist TJ, Mihm MC Jr, et al. The malignant potential of small congenital nevocellular nevi: an estimate of association based on a histologic study of 234 primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:230-41.
43. Berg P, Lindelof B. Congenital melanocytic naevi and cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2003;13:441-5.

-
44. Burton RC, Coates MS, Hersey P, Roberts G, Chetty MP, Chen S, et al. An analysis of a melanoma epidemic. *Int J Cancer* 1993;55:765-70.
45. Mihm MC. The dysplastic nevus syndrome. *Oncología* 2006;29 Supl 1:43-6.
46. Carey WP Jr, Thompson CJ, Synnestvedt M, Guerry D 4th, Halpern A, Schultz D, et al. Dysplastic nevi as a melanoma risk factor in patients with familial melanoma. *Cancer* 1994;74:3118-25.
47. Tucker MA, Halpern A, Holly EA, Hartge P, Elder DE, Sagebiel, RW et al. Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA* 1997;277:1439-44.
48. Kraemer KH, Greene MH. Dysplastic nevus syndrome. Familial and sporadic precursors of cutaneous melanoma. *Dermatol Clin* 1985;3:225-37.
49. Kraemer KH, Tucker M, Tarone R, Elder DE, Clark WH Jr. Risk of cutaneous melanoma in dysplastic nevus syndrome types A and B. *N Eng J Med* 1986;315:1615-6.
50. Wang SQ, Setlow R, Berwick M, Polsky D, Marghoob AA, Bart RS. Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:837-46.
51. Mackie RM, McHenry P, Hole DJ. Accelerated detection with prospective surveillance for cutaneous malignant melanoma in high-risk groups. *Lancet* 1993;341:1618-20.
52. Crowson AN, Magro CM, Mihm MC. The nevocytic proliferations: a comprehensive textbook of pigmented lesions. New York: Wiley-Liss, 2001: p550.
53. Hussein MR, Roggero E, Sudilovsky EC, Tuthill RJ, Wood GS, Sudilovsky O. Alterations of mismatch repair protein expression in benign melanocytic nevi, melanocytic dysplastic nevi and cutaneous malignant melanomas. *Am J Dermatopathol* 2001;23:308-14.

-
- 54.** Bale SJ, Chackravarti A, Greene MH. Cutaneous malignant melanoma and familial dysplastic nevi: evidence of autosomal dominance and pleiotropy. *Am J Hum Genet* 1986;38:188-96.
- 55.** Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D 4th, Epstein MN, Greene MH, Van Horn M. A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol* 1984;15:1147-65.
- 56.** Doré JF. Aetiopathogenesis and risk factors that determine the different Melanoma subtypes. *Oncología* 2006;Supl 1:19-23.
- 57.** Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 1997;73:198-203.
- 58.** Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ, Jensen OM. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma II. Importance of UV-light exposure. *Int J Cancer* 1988;42:319-24.
- 59.** Elwood JM, Gallagher RP, Davidson J, Hill GB. Sunburn, suntan and the risk of cutaneous malignant melanoma-The Western Canada Melanoma Study. *Br J Cancer* 1985;51:543-9.
- 60.** White E, KirkPatrick CS, Lee JA. Case-control study of malignant melanoma in Washintong State I. Constitutional factors and sun exposure. *Am J Epidemiol* 1994;139:857-68.
- 61.** Beddingfield FC. The melanoma epidemic: Res ipsa Loquitur. *Oncologist* 2003;8:459-65.
- 62.** Burton RC, Armstrong BK. Recent incidence trends imply a nonmetastasizing form of invasive melanoma. *Melanoma Res* 1994;4:107-13.
- 63.** Autier P, Dore JF, Lejeune F, Koelmel KF, Geffeler O, Hille P, et al. Cutaneous malignant melanoma and exposure to sunlamps or sunbeds: an EORTC multicenter

case-control study in Belgium, France and Germany. EORTC Melanoma Cooperative Group. *Int J Cancer* 1994;58:809-13.

64. Clark WH, Elder DE, Varn Horn M. The biologic forms of malignant melanoma. *Hum Pathol* 1986;17:443-50.

65. Fonseca E. Formas clínicas de presentación del melanoma. *Oncología* 2006;29 Supl 1:34-6.

66. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:806-12.

67. Chang JW, Yeh KY, Wang CH, Yang TS, Chiang HF, Wei FC, et al. Malignant melanoma in Taiwan: a prognostic study of 181 cases. *Melanoma Res* 2004;14:537-41.

68. Elder DE, Jucovy PM, Tuthill RJ, Clark WH Jr. The classification of malignant melanoma. *Am J Dermatopathol* 1980;2:315-20.

69. Rokuhara S, Saida T, Oguchi M, Matsumoto K, Murase S, Oguchi S. Number of acquired melanocytic nevi in patients with melanoma and control subjects in Japan: Nevus count is a significant risk factor for nonacral melanoma but not for acral melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:695-700.

70. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma : revisiting the ABCD criteria. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:707.

71. Carli P, Nardini P, Crocetti E, De Giorgi V, Giannotti B. Frequency and characteristics of melanomas missed at a pigmented lesion clinic: a registry-based study. *Melanoma Res* 2004;14:403-7.

72. Argenziano G, Soyer HP. Dermoscopy of pigmented skin lesions- a valuable tool for early diagnosis of melanoma. *Lancet Oncol* 2001;2:443-9.

-
- 73.** Malveyh G, Puig S. Principles of Dermoscopy. Barcelona. Ed CEGE. 2002.
- 74.** Pehamberger H, Binder M, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminiscence microscopy: improvement of early diagnosis of melanoma. *J Invest Dermatol* 1993;100:356S-62S.
- 75.** Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is dermoscopy (epiluminiscence microscopy) useful for the diagnosis melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol* 2001;137:1343-50.
- 76.** Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, Landthaler M, Burgdorf WHC, Cagnetta AB. Color atlas of Dermoscopy. Oxford: Blackwell Publishing Company, 2002.
- 77.** Puig. S. Dermatoscopia en el diagnóstico del melanoma. *Oncología* 2006;29 Supl 1:28-30.
- 78.** Anstey A, Cerio R, Ramnarain N, Orchard G, Smith N, Jones EW. Desmoplastic malignant melanoma. An immunocytochemical study of 25 cases. *Am J Dermatopathol* 1994;16 :14-22.
- 79.** Requena L. Simuladores de melanoma y melanomas que no lo parecen. *Oncología* 2006;29 supl 1:37-42.
- 80.** McNutt NS. “Triggered Trap”: nevoid malignant melanoma. *Semin Diagn Pathol* 1998;15:203-9.
- 81.** Breslow A. Thickness, cross-sectional area and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 172:902-8.
- 82.** Clark WJ, From L, Bernardino E, Mihm MC. The histogenesis and biologic behaviour of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969;29:705-27.

-
- 83.** Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB et al. Recommendations for the reporting of tissues removed as part of the surgical treatment of cutaneous melanoma. The Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Am Clin J Pathol* 1998;110:719-22.
- 84.** Kashani-Sabet M, Sagebiel RW, Ferreira CM, Nosrati M, Miller JR 3rd. Tumor vascularity in the prognostic assessment of primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2002;20:1826-31.
- 85.** Gromet MA, Epstein WL, Blois MS. The regressing thin malignant melanoma: a distinctive lesion with metastatic potential. *Cancer* 1978;42:2282-92.
- 86.** Kelly JW, Sagebiel RW, Blois MS. Regression in malignant melanoma. A histologic features without independent prognosis significance. *Cancer* 1985;56:2287-91.
- 87.** McGovern VJ, Shaw HM, Milton GW. Prognosis in patient with thin malignant melanoma: influence of regression. *Histopathology* 1983;7:673-80.
- 88.** Slingluff Jr. CL, Vollmer RT, Reintgen DS, Seigler H. Lethal "thin" malignant melanoma: identifying patients at risk. *Ann Surg* 1988;208:150-61.
- 89.** Morton DL, Wanek L, Nizze JA, Elashoff RM, Wong JH. Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from John Wayne Cancer Clinic. *Ann Surg* 1991;214:491-9.
- 90.** Rogers GS, Braun SM. Prognostic factors. *Dermatol Clin* 2002;20:647-58.
- 91.** Balch CM, Soong S-J, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factor analysis of 17.600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-34.

-
- 92.** Balch CM. A multifactorial analysis of melanoma: IV. Prognostic factor in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). *J Clin Oncol* 1982;1:126-33.
- 93.** Balch CM, Song S-J, Shaw HM, Urist MM, McCarthy WH. An analysis of prognostic factors in 8.500 patients with cutaneous melanoma. In: Balch CM, Houghton AN, Milton GW, Sober AJ, Soong SJ, editors. *Cutaneous melanoma*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott; 1992.p 165-87.
- 94.** Urist MM, Balch CM, Soong SJ, Milton GW, Shaw HM, McGovern VJ, et al. Head and neck melanoma in 534 clinical stage I patients. A prognostic factors analysis and results of surgical treatment. *Ann Surg* 1984;200:769-75.
- 95.** Greenstein DM, RogersGS. Advances in the diagnosis and treatment of melanoma. *Dermatol Surg Oncol* 1991;21:919-26.
- 96.** Averbook BJ, Russo LJ, Mansour EG. A long-term analysis of 620 patients with malignant melanoma at a major referral center. *Surgery* 1998;124:746-56.
- 97.** Allen AC, Spitz S. Malignant melanoma: a clinico-pathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer* 1953;6:1-45.
- 98.** Mackie RM, Aitchison T, Sirel JM, McLaren K, Watt DC. Prognostic models for subgroups of melanoma patients from the Scottish Melanoma Group database 1979-86, and their subsequent validation. *Br J Cancer* 1995;71:173-6.
- 99.** Clark WH, Elder DE, Guerry D 4th, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1893-904.
- 100.** Shaw HM, Balch CM, Soong SJ, Milton GW, McCarthy WH. Prognostic histopathological factors in malignant melanoma. *Pathology* 1985;17:271-4.
- 101.** Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Maddox WA. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer* 1980;45:3012-7.

-
- 102.** Thorn M, Ponten F, Bergstrom R, et al. Clinical and histopathologic predictors of survival in patients with malignant melanoma: a population-based study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:761-9.
- 103.** Schmoeckel C, Braun Falco O. Prognostic index in malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1978;114:871-3.
- 104.** Songegaard K, Schou G. Therapeutic and clinical-pathological factors in the survival of 1.469 patients with primary cutaneous malignant melanoma in clinical stage I: a multivariate regression analysis. *Virchows Arch* 1985;408:249-58.
- 105.** González M. Determinación de Tirosinasa ARNm en sangre periférica de pacientes diagnosticados de melanoma. *Oncología* 2006;19 Supl 1:79-82.
- 106.** Suciú S, Ghanem G, Eggermont AMM. Serum S-100B protein evaluation in an EORTC randomized melanoma trial: first report. *Oncología* 2006;29 Supl 1:75-78.
- 107.** Cascinelli N. Margin of resection in the management of primary melanoma. *Semin Surg Oncol* 1998;14:272-5.
- 108.** Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombes G, Timmons M, Evans J, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004;350:757-66.
- 109.** Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Medical progress: management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004;35:998-1012.
- 110.** Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, Balch C, Bandiera D, Barchuk A, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 1988;318:1159-62.(fe de erratas en, *New Engl J Med* 1991;325:292.)
- 111.** Khayat D, Rixe O, Martin G, Soubrane C, Banzet M, Bazex JA, et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2cm vs 5 cm for lesions measuring less than 2,1 mm thick). *Cancer* 2003;97:1941-6.

- 112.** Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, Breivald M, Ingvar C, Johansson H, et al. Long term results of randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2 cm vs 5 cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with tumor thickness of 0,8-2,0mm. *Cancer* 2000;89:1495-501.
- 113.** Balch CM, Soong SJ, Smith T, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol* 2001;8:101-8.
- 114.** Heaton M, Sussman JJ, Gerhenwald JE, et al. Surgical margins and prognostic factors in patients with thick (>4 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 1998;5:322-8.
- 115.** Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, Brennhovd O, Caceres E, Cascinelli N, et al. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities. *Cancer* 1982;49:2420-30.
- 116.** Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg.* 1996;224:255-63.
- 117.** Yu LL, Flotte TJ, Tanabe KK, Gadd MA, Cosimi AB, Sober AJ, et al. Detection of microscopic melanoma metastases in sentinel lymph nodes. *Cancer* 1999;86:617-27.
- 118.** Cook MG, Green MA, Anderson B, Eggermont AM, Ruitter DF, Spatz A, et al. The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol* 2003;200:314-9.
- 119.** Carson KF, Wen DR, Li PX, et al. Nodal nevi and cutaneous melanomas. *Am J Surg Pathol* 1996;20:834-40.
- 120.** Shivers SC, Wang X, Li W, Joseph E, Messina F, Glass LF, et al. Molecular staging of malignant melanoma: correlation with clinical outcome. *JAMA* 1998;280:1410-5.

- 121.** Carlson GW, Murray DR, Lyles RH, Staley CA, Hestley A, Cohen C. The amount of metastatic melanoma in a sentinel lymph node: does it have prognostic significance? *Ann Surg Oncol* 2003;10:575-81.
- 122.** Cochran AJ, Morton DL, Stern S, Lana AM, Essner R, Wen DR. Sentinel lymph nodes show profound downregulation of antigen-presenting cells of the paracortex: implications for tumor biology and treatment. *Mod Pathol* 2001;14:604-8.
- 123.** Bleicher RJ, Essner R, Foshag LJ, Wanek LA, Morton DL. Role of sentinel lymphadenectomy in thin invasive cutaneous melanomas. *J Clin Oncol* 2003;21:1326-31.
- 124.** McMasters KM. The Sunbelt melanoma trial. *Ann Surg Oncol* 2001;8:41S-3S.
- 125.** Cascinelli N, Rumke P, Mackie R, Morabito A, Bufalino R. The significance of conversion of skin reactivity to efficacy of bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccinations given immediately after radical surgery in stage II melanoma patients. *Cancer Immunol Immunother* 1989;28:282-6.
- 126.** Balch CM, Smalley RV, Bartolucci AA, Burns D, Presant CA, Durant JR. A randomized prospective clinical trial of adjuvant *C. parvum* immunotherapy in 260 patients with clinically localized melanoma (Stage I): prognostic factors analysis and preliminary result of immunotherapy. *Cancer* 1982;49:1079-84.
- 127.** Lotze MT, Dallal RM, Kirkwood JM, Flickinger JC. Cutaneous melanoma. In: the Vita VT, Hellmann S, Rosenberg SA (eds), *Cancer Principle and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins, 2001, 2012-68.
- 128.** Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MC, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14:7-17.
- 129.** Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, Agarwala SS, Ernstoff MS. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival

compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001;19:2370-80.

130. Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M. Interferon as adjuvant treatment for melanoma. *Lancet* 2002;20:4120-1.

131. Sondak VK. Controversies in the adjuvant therapy of melanoma. Should high-dose interferon be considered standard of care?. *Oncología* 2006;29 Supl 1:60-62.

132. Gogas H, Ioannovich H, Dafni U, Stavropoulou-Giokas C, Francia K, Tsoutsos D, et al. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N Engl J Med* 2006;354:709-18.

133. Livingston PO, Wong GY, Adluri S, Tao Y, Padavan Y, Parente R, et al. Improved survival in stage III melanoma patient with GM2 antibodies: a randomized trial of adjuvant vaccination with GM2 ganglioside. *J Clin Oncol* 1994;12:1036-44.

134. Bystryn JC, Zeleniuch-Jacquotte A, Oratz R, Shapiro RL, Harris MN, Roses DF. Doubled-blind trial of a polivalent, shed-antigen melanoma vaccine. *Clin Cancer Res* 2001;7:1882-7.

135. Hsueh EC, Gupta RK, Qi K, Morton DL. Correlation of specific immune responses with survival in melanoma patients with distant metastases receiving polyvalent melanoma vaccines. *J Clin Oncol* 1998;16:2913-20.

136. Berd D, Maguire HC Jr, Schuchter LM, Mamilton R, Hauck WW, Sato T, et al. Autologous hapten-modified melanoma vaccine as postsurgical adjuvant treatment after resection of nodal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:2359-70.

137. Mitchell MS. Perspective on allogeneic melanoma lysates in active specific immunotherapy. *Semin Oncol* 1998;25:623-35.

- 138.** Sondak VK, Liu PY, Tuthill RJ, Kempf RA, Unger JM, Sosman JA, et al. Adjuvant immunotherapy of resected, intermediate-thickness, node-negative melanoma with an allogeneic tumor vaccine; overall results of a randomized trial of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002;20:2058-66.
- 139.** Wallack MK, Sivanandham M, Balch CM, Urist MM, Bland KI, Murray D, et al. Surgical adjuvant active specific immunotherapy for patients with stage III melanoma: the final analysis of data from a phase III, randomised, double-blind multicenter vaccine melanoma oncolysate trial. *J Am Coll Surg* 1998;187:69-77.
- 140.** Hersey P, Coates AS, McCarthy WH, Thompson JF, Sillar RW, McLeod R, et al. Adjuvant immunotherapy of patients with high-risk melanoma using vaccina viral lysates of melanoma: result of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:4181-90.
- 141.** Serrone L, Zeuli M, Segal FM, Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:21-34.
- 142.** Fra J, Luque M, Jiménez P. Actualización del tratamiento con quimioterapia en el melanoma maligno metastático. *Oncología* 2006; 29Supl 1:88-92.
- 143.** Pauls MJ, Summers Y, Calvert AH, Rustin G, Brampton MH, Thatcher N, et al. Effect of temozolomide on central nervous system relapse in patients with advanced melanoma. *Melanoma Res* 2002;12:175-8.
- 144.** Atkins MB, Gollob JA, Sosman JA, et al. A phase II pilot trial of concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, temozolomide, interleukin 2 and IFN- alfa 2b in patients con metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2002;8:3075-81.
- 145.** Sureda M, Farré J, Crespo A, Molina M, Bretcha P, Ballester A, Rebollo J, Brugarolas A. Tratamiento con perfusión asilada de una extremidad (IPL) con TNF y melfalán de las recurrencias de melanoma localizadas en extremidades: acreditación, indicaciones y técnica. *Oncología* 2006;29 Supl 1:128-32.

-
- 146.** Balch CM, Atkins MB, Sober AJ. Cutaneous melanoma. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins;2005: p.1754-1809.
- 147.** Krementz E, Carter RD, Sutherland CM. Regional chemotherapy for melanoma. A 35-year experience. *Ann Surg* 1994;220:520-34.
- 148.** Lens MB, Dawes M. Isolated limb perfusion with melphalan in the treatment of malignant melanoma of the extremities: a systematic review of randomized controlled trials. *Lancet Oncol* 2003;4:359-64.
- 149.** Margolin K, Atkins M, Sparano, et al. Prospective randomized trial of lysofylline for the prevention of toxicities of high-dose interleukin 2 therapy in advanced renal cancer and malignant melanoma. *Clin Cancer Res* 1997;3:565-72.
- 150.** Chapman PB, Parkinson DR, Kirkwood JM. Biologic therapy. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ, (eds), *Cutaneous melanoma*. St Louis: Quality Medical Publishing, 1998:419-36.
- 151.** Chan AD, Morton DL. Active immunotherapy with allogeneic tumor cell vaccine: present status. *Semin Oncol* 1998;25:611-22.
- 152.** Mitchell MS. Perspective on allogeneic melanoma lysates in active specific immunotherapy. *Semin Oncol*. 1998;25:623-35.
- 153.** Berd D. Autologous, hapten-modified vaccine as a treatment for human cancer. *Vaccine* 2001;19:2565-70.
- 154.** Livingston P. The unfulfilled promise of melanoma vaccine. *Clin Cancer Res*. 2001;7: 1837-8.
- 155.** Nestle FO, Banchereau J, Hart D. Dendritic cells: on the move from bench to bedside. *Nat Med*. 2001;7:761-5.

- 156.** Keilholz U, Weber J, Finke JH, Gabrilovich DI, Kast WM, Disis ML, et al. Immunologic monitoring of cancer vaccine therapy: results of a workshop sponsored by the Society for Biological Therapy. *J Immunother* 2002;25:97-138.
- 157.** Parmiani G, Rivoltini L, Belli F. Vaccination of metastatic melanoma patients with de autologous heat-shock protein peptide complex-96 (HSPPC-96: Oncophage) which contains melanoma peptides, results in a specific T-cell response and clinical response. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:13.
- 158.** Bergen M, Chen R, Gonzalez R. Efficacy and safety of HLA-B27/beta-2 microglobulin plasma DNA/lipid complex (Allovectin-7) in patients with metastatic melanoma. *Expert Opin Biol Ther* 2003;3:377-84.
- 159.** Soiffer R, Hodi FS, Haluska F, Jung K, Gillessen S, Singer S, et al. Vaccination with irradiated, autologous melanoma cells engineered to secrete granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by adenoviral-mediated gene transfer augments antitumor immunity in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2003;21:3343-50.
- 160.** Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF, Yang JC, Hwu P, Schwartzentruber DJ, et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science* 2002;298:850-4.
- 161.** Soengas MS, Capodici P, Polsky D, Mora J, Esteller M, Opitz-Araya X, et al. Inactivation of the apoptosis effector Apaf-1 in malignant melanoma. *Nature* 2001;409:207-11.
- 162.** Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-54.
- 163.** Martini L, Brandani P, Chiarugi C, Reali UM. First recurrence analysis of 840 cutaneous melanoma: a proposal for a follow-up schedule. *Tumori* 1994;80:188-97.

-
- 164.** McCarthy WH, Shaw HM, Thompson JF, Milton SW. Time and frequency of recurrence of cutaneous stage I malignant melanoma with guidelines for follow up study. *Surg Gynecol Obstet* 1988;166:497-502.
- 165.** Zalaudek I, Ferrara G, Argenziano G, Ruocco V, Soyer HP. Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: a practical guide. *Skinmed* 2003;2:20-31.
- 166.** Damian DL, Fulham MJ, Thompson E, Thompson JF. Positron emission tomography in the detection and management of metastatic melanoma. *Melanoma Res* 1996;6:325-9.
- 167.** Boan JF. La PET como procedimiento de extensión del melanoma previo al tratamiento adyuvante. *Oncología* 2006;29 Supl 1:71-4.
- 168.** Poochareon VN, Federman DG, Kirsner RS. Primary prevention efforts for melanoma. *J Drug Dermatol* 2004;3:506-19.
- 169.** Marks R. Prevention and Control of melanoma: The public health approach. *CA Cancer J Clin* 1996;46:199-216.
- 170.** Registro Nacional del Melanoma cutáneo de la Academia Española de Dermatología y Venereología. aedv.es
- 171.** Desmond RA, Soong SJ. Epidemiology of malignant melanoma. *Surg Clin N Am* 2003;83:1-29.
- 172.** Balch CM, Soong SJ, Milton GW, Shaw HM, McGovern VJ, McCarthy WH. A comparison of prognostic factors and surgical results in 1786 patients with localized (Stage I) melanoma treated in Alabama, USA and New South Wales, Australia. *Ann Surg* 1982;23:677-84.
- 173.** Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1992. *CA Cancer J Clin* 1992;42:19-38.

-
- 174.** Gillgren P, Mansson-Brahme E, Frissell J, Johansson H, Larsson O, Ringborg U. Epidemiological characteristics of cutaneous malignant melanoma of the head and neck. *Acta Oncologica* 1999;38:1069-74.
- 175.** Green A, MacLennan R, Youl P, Martin N. Site distribution of cutaneous melanoma in Queensland. *Int J Cancer* 1993;53:232-6.
- 176.** Lomuto M, Calabrese P, Giuliani A. Prognostic signs in melanoma: state of art. *J Eur Acad Dermatol* 2004;18:291-300.
- 177.** Zettersten E, Shaikh L, Ramirez R, Kashani-Sabet M. Prognostic factors in primary cutaneous melanoma. *Surg Clin North Am* 2003;83:61-75.
- 178.** Ronan SG, Eng AM, Briele HA, Shioura NN, Das Gupta TK. Thin malignant melanomas with regression and metastasis. *Arch Dermatol* 1987;123:1326-30.
- 179.** Homsí J, Kashani-Sabet M, Messina JL, Daud A. Cutaneous melanoma: prognostic factors. *Cancer control* 2005;12:223-9.
- 180.** Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999;17:976-983.
- 181.** Estourgie SH, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Hoefnagel CA, Kroon BB. Review and evaluation of sentinel node procedures in 250 melanoma patients with a median follow-up of 6 years. *Ann Surg Oncol* 2003;10:681-8.
- 182.** Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 2004;54:131-149.

-
- 183.** Mackie RM. Disorders of the cutaneous melanocyte. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editores. Rook's textbook of dermatology. 7 ed. Blackwell Science LTD;2004.p38.1-38.39.
- 184.** Schaffer JV, Rigel DS, Kopf AW, Bologna JL. Cutaneous melanoma-past, present, and future. *J Am Acad Dermatol* 2004;51 Supl 1:S65-9.
- 185.** Schivers SC, Wang X, Li W, Joseph E, Messina J, Glass LF, et al. Molecular staging of malignant melanoma: correlation with clinical outcome. *JAMA* 1998;280:1410-5.
- 186.** Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S. Cancer statistics, 1994: *CA Cancer J Clin* 1994;44:7-26.
- 187.** Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000;18:2444-58.
- 188.** Cascinelli N, Bufalino R, Marobito A, Mackie R. Results of adjuvant interferon study in WHO melanoma programme. *Lancet* 1994;343:913-4.
- 189.** Rusciani L, Petraglia S, Alotto M, Clavieri S, Vezzoni G. Postsurgical adjuvant therapy for melanoma. Evaluation of a 3-year randomized trial with recombinant interferon-alpha after 3 and 5 year of follow-up. *Cancer* 1997;79:2354-60.
- 190.** Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, Dulaunay M, Cupissol D, Guillot B, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1,5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet* 1998;351:1905-10.
- 191.** Anderson CM, Buzaid AC, Legha SS. Systemic treatment for advanced cutaneous melanoma. *Oncology* 1995;9:1149-58.

-
- 192.** Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Nieto A, Miranda A, Mercier M, et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study. *Br J Cancer* 2006;13:743-51.
- 193.** Titus-Ernstoff, Perry AE, Spencer SK, Gibson JJ, Cole BJ, Ernstoff MS. Pigmentary characteristics and moles in relation to melanoma risk. In *J Cancer* 2005;116:144-9.
- 194.** Kroumpouzou G, Konstadoulakis MM, Cabral H, Karakousis CP. Risk of basal cell and squamous cell carcinoma in persons with prior cutaneous melanoma. *Dermatol Surg* 2000;26:547-50.
- 195.** Levi F, La Vecchia C, Randimbison L, Te VC, Erler G. Incidence of invasive cancers following cutaneous malignant melanoma. *Int J Cancer* 1997;72:776-9.
- 196.** Bastiaens M, Hoefnagel J, Westendorp R, Vermeer BJ, Bouwes Bavinck JN. Solar lentigines are strongly related to sun exposure in contrast to ephelides. *Pigment Cell Res* 2004;17:225-9.
- 197.** Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, Fine J, Kriker A, Eberle C, et al. Sun Exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:195-99.
- 198.** Fears TR, Bird CC, Guerry D, Sagebiel RW, Gail MH, Elder DE, et al. Average Midrange Ultraviolet radiation flux and time outdoors predict melanoma risk. *Cancer Res* 2002;62:3992-6.
- 199.** Elwood JM, Gallagher RP. Body site distribution of cutaneous malignant melanoma in relationship to patterns of sun exposure. In *J Cancer* 1998; 29:78:276-80.
- 200.** La Vecchia C. Sunscreen and the risk of cutaneous malignant melanoma. *Eur J Cancer Prev* 1999;8:267-9.

-
- 201.** Autier P, Doré JF, Cattaruzza MS, Renard F, Luther H, Gentiloni-Silverj F, et al. Sunscreen use, wearing clothes, and number of nevi in 6-7 year-old European children. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:873-80.
- 202.** Geller AC, Colditz G, Oliveria S, Emmons K, Jorgensen C, Aweh GN, et al. Use of sunscreen, sunburnig rates and tanning bed use among more than 10000 US children and adolescents. *Pediatrics* 2002; 109:1009-14.
- 203.** Westerdahl J, Ingvar C, Masback A, Olsson H. Sunscreen use and malignant melanoma. In *J Cancer* 2000 ;87:145-50.
- 204.** Dubin N, Moseson M, Pasternack BS. Sun exposure and malignant melanoma among susceptible individuals. *Environ Health Perspect* 1989;81:139-51.
- 205.** Bakos L, Wagner M, Bakos RM, Leite CS, Sperhackle CL, Dzekaniak KS, et al. Sunburns, sunscreen and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. In *J Dermatol* 2002;41:557-62.
- 206.** Karagas MR, Stannard VA, Mott LA, Slattery MJ, Spencer SK, Weinstock MA. Use of tanning devices and risk of basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:224-6.
- 207.** Westerdahl J, Ingvar C, Masback A, Jonnson N, Olsson H. Risk of cutaneous malignant melanoma in relation to use sunbeds: further evidence for UV-A carcinogenicity. *Br J Cancer* 2000;82:1593-9.
- 208.** DiFronzo LA, WaneK LA, Elashoff R, Morton DL. Increased incidence of second primary melanoma in patients with a previous cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 1999;6:705-11.
- 209.** Ferrone CR, Ben Porat L, Panageas KS, Berwick M, Halpern AC, Patel A, et al. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *JAMA* 2005: Oct 5;294:1647-54.

-
- 210.** Mackie RM. Incidente, risk factors and prevention of melanoma. *Eur J Cancer* 1998;34 Supl 3:S3-6.
- 211.** Rodenas JM, Delgado-Rodriguez M, Fariñas-Álvarez C, Herranz MT, Serrano S. Melanocytic nevi and risk of cutaneous malignant melanoma in southern Spain. *Am J Epidemiol* 1997;145:1020-9.
- 212.** Seykora J, Elder D. Dysplastic Nevi and other risk markers for melanoma. *Semin Oncol* 1996;23:682-87.
- 213.** Landi MA, Baccarelli A, Tarone RE, Pesatori A, Tucker MA, Hedayati M, et al. DNA repair, Dysplastic nevi, and sunlight sensitivity in the development of cutaneous malignant melanoma. *J Natl Can Inst* 2002;94: 94-101.
- 214.** Schmid- Wendtner MH, Baumert J, Wendtner CM, Plewig G, Volkenandt M. Risk of second primary malignancies in patients with cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2001;145:981-5.
- 215.** Lens MB, Newton-Bishop JA. An association between cutaneous melanoma and non Hodgkin`s lymphoma: pooled analysis of published data with a review. *Ann Oncol* 2005;16:460-5.
- 216.** Grange F, Chompret A, Guilloud-Bataille M, Guillaume JC, Margulis A, Prade M, et al. Comparison between familial and nonfamilial melanoma in France. *Arch Dermatol* 1995 ;131:1154-9.
- 217.** Lynch HT, Fusaro RM, Danes BS, Kimberling WJ, Lynch JF. A review of hereditary malignant melanoma including biomarkers in familial atypical multiple mole melanoma syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* 1983;8:325-58.
- 218.** DeDavid M, Orlow SJ, Provost N, Marghoob AA, Rao BK, Huang CL, et al. A study of large congenital melanocytic nevi and associated malignant melanomas: review of cases in the New York University Registry and the world literature. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(Supl 1):409-16.

- 219.** Zaal LH, Mooi WJ, Klip H, van der Horst CM. Risk of malignant transformation of congenital melanocytic nevi: a retrospective nationwide study from The Netherlands. *Plast Reconstr Surg* 2005;116:1902-9.
- 220.** Sahin S, Levin L, Kopf AW, Rao BK, Triola M, Koenig K, et al. Risk of melanoma in medium-sized congenital melanocytic nevi: a follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:428-33.
- 221.** Schmid-Wendtner MH, Baumert J, Stange J, Volkenandt M. Delay in the diagnosis of cutaneous melanoma: an analysis of 233 patients. *Melanoma Res* 2002;12:389-94.
- 222.** Brenner S, Tamir E. Early detection of melanoma: the best strategy for a favourable prognosis. *Clin Dermatol* 2002;20:203-11.