

Estudio epidemiológico de melanoma maligno en el *American British Cowdray Medical Center*

Gabriela Frías Ancona,* Carlos Ortiz Hidalgo,** Ma. Elena Lara Hernández***

In memoriam del Dr. Víctor Lira Puerto

RESUMEN

Antecedentes: El melanoma maligno (MM) es una neoplasia derivada de los melanocitos, dichas células se encuentran en piel, mucosas, leptomeninges, en la cóclea, cerebro y en la úvea; cualquiera de estas localizaciones puede dar origen a melanoma, aunque no exclusivamente. La piel es el órgano más frecuentemente afectado. **Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y lineal, basado en los reportes del departamento de Anatomía Patológica de este Centro Médico, en el periodo de tiempo comprendido entre 2001 a 2007. Se estudió la frecuencia por género, edad, topografía, órgano afectado, niveles de Clark y Breslow, los estudios con inmunohistoquímica y las metástasis. **Resultados:** Se incluyeron 123 reportes histopatológicos, correspondientes a 63 pacientes del sexo masculino y 60 del femenino. La edad osciló entre los 19 y los 97 años. Fueron primarios 73 casos, de ellos 61, de piel y 12, extracutáneos, 50 fueron metástasis: 30 en ganglios linfáticos y 20 extraganglionares. El nivel de Clark predominante fue III, y Breslow II. Cincuenta y siete casos fueron HMB45 y 50 positivos a S100. **Conclusiones:** La frecuencia de esta neoplasia llama la atención en comparación con otros grupos, así como el número de melanomas malignos extracutáneos y el número de metástasis extraganglionares. Consideramos una aportación importante a un estudio epidemiológico que debería realizarse a nivel nacional.

Palabras clave: Melanoma maligno, epidemiología y metástasis, primarios extracutáneos.

Epidemiological study of malignant melanoma at the American British Cowdray Medical Center

ABSTRACT

Malignant melanoma is a tumor most often arised within epidermal melanocytes of the skin, although they can also derive from non cutaneous melanocytes such as those lining the choroidal layer of the eye, gastro intestinal tract and genital mucosal surfaces, or the meninges. Methods: We retrospectively reviewed 123 histopathology reports from malignant melanoma over the period of time from 2001 to 2007. We point out: age, gender, skin or other organ, metastasis. Breslow and Clark classification, as well as immuno histochemistry studies. Results: Of the 123 reports we found 63 male patients and 60 female, the age range was from 19 to 97 years. 73 cases were primary, 61 were skin tumors and 12 were found in other organs than skin. 30 were nodes metastases, and 20 were not. Clark III was predominant and Breslow 2. Conclusions: Compared with other studies in México, we found rather a high frequency as well as uncommon sites of extra skin melanomas.

Key words: Malignant melanoma, epidemiology and mets, primary site in extra cutaneous malignant melanoma.

INTRODUCCIÓN

En México se desconoce la verdadera incidencia del melanoma maligno (MM), hay grandes variaciones dependiendo de las series publicadas.

El MM es el tercer tumor más frecuente de la piel después del carcinoma basocelular y el epidermoide, estos últimos están englobados en el rango de cáncer NO melanoma, donde quedan incluidas las queratosis actínicas. El MM es el más agresivo por su gran capacidad de dar metástasis a órganos tan distantes y distintos como son el encéfalo, el ojo, el

* Médica dermatóloga, Coordinadora de Dermatología del Centro de Cáncer, CM ABC.

** Jefe del Servicio de Anatomía patológica CM ABC.

*** Estudiante de Medicina, Universidad La Salle.

Recibido para publicación: 08/02/10. Aceptado: 10/08/11.

Correspondencia: Gabriela Frías Ancona

Centro Médico ABC Dermatología. Sur 136 Núm. 116, Consultorio 43, Col. Las Américas, 01120 México D.F. Tel. 044 55 18 25 04 31. E-mail: sagangaf@yahoo.com

intestino delgado,¹ e incluso el corazón «*charcoal heart*».^{2,3}

De las muertes por cáncer cutáneo, 75% se deben a esta neoplasia. El MM puede presentarse también como un tumor primario en otros órganos como: tracto digestivo, respiratorio, encéfalo,^{4,5} ojo, mucosas sea bucal o vaginal,^{6,7} independientemente de la localización de las metástasis.

Recientemente se ha dado más valor a las mutaciones genéticas que a la clasificación clínica, la cual se había considerado con cuatro variantes principales: (1) extensión superficial, con predominio en gente joven y en áreas fotoexpuestas, (2) el melanoma léntigo maligno, (3) el acral lentiginoso (*Figura 1*) y (4) el tipo nodular. Así mismo, aunque en forma infrecuente puede presentarse en edades pediátricas, sobre todo asociado a un nevo congénito, en adultos jóvenes y en pacientes seniles, todo esto con características variables. En la población caucásica predomina el melanoma de extensión superficial; en series mexicanas se han encontrado diversos resultados, en el de Soberanes-Cerino y Herrera Goepfert el tipo acral lentiginoso fue el más frecuente,⁸ pero en México prevalece la forma nodular, la cual es muy agresiva y con mayor capacidad de dar metástasis.^{9,10}

Es importante recordar la frecuencia del tipo familiar que, aunque en un bajo porcentaje (3 al 10%), nos debe mantener en alerta durante la realización de la historia clínica. Los tipos desmoplásicos y amelánicos (*Figura 2*), aunque menos frecuentes, deben ser considerados como posibilidad diagnóstica.



Figura 1. Melanoma, variante acral lentiginoso.

El **objetivo** de este estudio es describir la frecuencia del MM en el CM ABC y comparar con los resultados publicados en otros hospitales de la República Mexicana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y lineal, basado en los reportes del Departamento de Anatomía Patológica de este Centro Médico. Se revisaron los casos diagnosticados en el periodo de tiempo comprendido entre 2001 a 2007. Se estudió la frecuencia por género y edad, la topografía, el órgano afectado, los niveles de Clark y Breslow, los estudios con inmunohistoquímica y las metástasis.

RESULTADOS

Durante el periodo de 7 años señalado se obtuvieron los reportes del departamento de Anatomía Patológica, correspondientes a 123 pacientes, de los cuales 63 pacientes eran de sexo masculino y 60, de sexo femenino; las edades oscilaron entre los 19 y 97 años,



Figura 2. Melanoma amelánico.

Cuadro I. Melanoma primario extracutáneo.

Localización	
Vulva	Fosa nasal
Encéfalo	UVEA (2 casos)
Mucosa rectal	Canal anal
Intestino delgado	Estómago
Epiplón	Pulmón
Parótida	

Cuadro II. Metástasis extraganglionares.

Localización	
Encéfalo	Nervio óptico
Estómago	Intestino delgado
Tejido subcutáneo	Calota
Mucosa bronquial	Pared gástrica
Pulmón	Ovario
Colon	Bazo
Duodeno	

Cuadro III. Registro de melanoma maligno en seis centros de la República Mexicana.

	Periodo de tiempo	Total	No. casos	Género	Piel	Otros órganos	Mets
1. CM ABC	2001-2007	7 años	123	M 63 F 60	79 (64%)	12	30 Ganglio 20 otros
2. H Gea G	1981-2006	25 años	165	M53 F112	100%	0	0
3. Sinaloa**	1994-2002	9 años	31	M18 F 13		0	N/R
4. RHN	1993-1998	6 años	937			0	N/R
5. Reg Nal Cáncer	1982-1988	7 años	1,871			0	N/R
6. INCAN	1978-1997	20 años	347 997*	M 124 F 223	100%	0	123 35.4%

1. CM ABC American British Cowdray, 2. Hospital Gea González SSA, 3. Hospital Civil, Hospital General y Centro Dermatológico de Sinaloa, 4. Registro Histopatológico de Neoplasias, 5. Registro Nacional de Cáncer, 6. Instituto Nacional de Cancerología.

con una mediana de 58. De los 73 casos primarios, 61 fueron en diversas regiones de la piel y cabe resaltar que de un total de 123 pacientes, 12 (10.3%) fueron primarios en otros órganos (*Cuadro I*). Las metástasis a ganglio linfático se presentaron en 30 casos (36.9%) y 20 (24.6%) fueron metástasis a otros órganos, tal como el *cuadro II* lo señala.

Se reportó una gran diversidad de tipos histológicos como: pagetoide, epitelioides, lentiginoso, fusocelular, nodular, pleomórfico, acral lentiginoso, y de diseminación superficial, sin predominio de alguno en especial.

El nivel de Clark se especificó en 45 pacientes, (36.6%) el nivel III fue el predominante, con un total de 12 casos correspondiente a un 26.6% del total de tumores con estudio de Clark.

Es importante señalar que no todos los cortes fueron sometidos a estudio de inmunohistoquímica por no haber sido solicitado o por no haberse

considerado indispensable para su diagnóstico, de cuyo estudio 57 casos fueron HMB45 y 50 positivos a S100.

DISCUSIÓN

En México se desconoce con exactitud la prevalencia de dicho tumor. Existen diversas publicaciones que dependiendo de los grupos de trabajo,¹¹⁻¹⁴ (*Cuadro III*) presentan grandes diferencias con los reportados en Estados Unidos de América o Europa.

La incidencia de melanoma ha aumentado en los últimos 30 años en la mayoría de las personas de piel blanca con un incremento entre 400 a 600%, dependiendo de las series.¹⁵

El MM ocupa el tercer lugar de cáncer en la piel, en nuestro país es más frecuente en mujeres 1:1.2, tomando como referencia los receptores hormonales y con una prevalencia mayor durante el embarazo.¹⁴

En Estados Unidos de América se registró una incidencia de 2.4 por 100,000 hombres en comparación con 2.21 por 100,000 pacientes del sexo femenino; a su vez, es el segundo tumor maligno después del cáncer de mama en pacientes jóvenes, entre 30 y 34 años. El MM es más frecuentemente diagnosticado entre la tercera y cuarta décadas de la vida, mientras que en nuestro país la media es de 54 años.

De 1973 a 1998 se publicaron 86.4% de melanomas invasivos; de los cuales el 9.4% presentaron invasión loco-regional y únicamente el 4.2% a distancia, información que va directamente relacionada con el pronóstico de vida del paciente.¹⁵

Se ha dado especial interés en la correlación topográfica con el subtipo de melanoma tanto clínico como histológico. La localización de los tumores de extensión superficial presentes hasta en un 70% en caucásicos tienen una predilección por la región posterior del tórax en los varones y en miembros pélvicos en las pacientes del sexo femenino, lo cual difiere de lo reportado en nuestro país, en donde el tipo nodular y el acral lentiginoso continúan siendo las formas más frecuentes, aunque las diferentes localizaciones entre género debe mantenernos alerta.¹⁶

Los melanomas de cabeza y cuello se han considerado como un grupo aparte, y son diagnosticados a edades más avanzadas, alrededor de los 66 años; dentro de éstos, la cara es el sitio más frecuentemente afectado. En hombres también se incluye el pabellón auricular, la piel cabelluda y el cuello.

Factores de riesgo

Hoy en día el riesgo de MM deberá tener dos enfoques: factores genéticos y ambientales.¹⁷ Genes como el BRAF y el N-Ras que habitualmente mutan en MM, no muestran mutaciones en «la huella» del daño solar.¹⁸

En un estudio de 513 pacientes con diagnóstico de MM, se observó una correlación entre el número de nevos melanocíticos, la edad, el género, el antecedente de quemadura solar y la exposición a rayos ultravioleta durante un periodo de tres semanas o más, como principales factores de riesgo para desarrollar MM.^{19,20}

El grupo escocés de trabajo en melanoma ha identificado al número de nevos melanocíticos como

el factor de riesgo más importante en la población caucásica del norte de Europa.² El número de nevos melanocíticos, sin importar su subtipo, son los predictores más importantes de riesgo de melanoma. Un metaanálisis de estudios observacionales encontró que una persona con más de 100 nevos comunes o más de 2 nevos atípicos tienen 5 a 20 veces un riesgo incrementado de melanoma.²²

A diferencia del melanoma, los nevos atípicos (*Figura 3*) generalmente no presentan un borde pronun-



Figura 3. Lesión pigmentada benigna.



Figura 4. Lesión pigmentada maligna, melanoma maligno, con zonas de regresión, de mal pronóstico.

ciado o geográfico. La asimetría y bordes pronunciados son signos claros de transformación maligna (Figura 4). Los nevos permanecen estables mientras que el melanoma cambia en tamaño, forma o color en semanas o meses.

En individuos jóvenes los nevos atípicos en el tronco y miembros tienen mayor valor predictivo de melanoma superficial que de melanoma nodular o melanoma lentigo maligno, a diferencia de los individuos ancianos con mayor daño solar y menor número de nevos, pero en quienes la forma nodular evoluciona con mayor rapidez.

La presencia de múltiples nevos comunes y nevos atípicos denota el fenotipo del síndrome del nevo displásico, que puede indicar una susceptibilidad genética al melanoma.

Otro de los factores pronóstico determinantes es la presencia de lentiginos o efélides aunados a tres o más nevos clínicamente atípicos. Dichas efélides han estado unidas al histórico color del pelo rojo, el color de ojos azules y la piel clara, por lo que el color de pelo sólo ha pasado a un menor grado de importancia como factor de riesgo para esta neoplasia.

Una de las hipótesis para el desarrollo de MM se relaciona con la primera sobredosis de radiación ultravioleta, cuya aparición comienza cuando brotan las primeras efélides o 'pecas' y que el daño a los melanocitos es sustancial, tomando como detonador de la formación de clonas de mutaciones de melanocitos lo que incrementa el riesgo de MM;^{20,23} dicha hipótesis ha tomado un mayor peso recientemente con la presentación de casos de MM secundarios a ingesta de fármacos fotosensibilizantes como el antifúngico: voriconazol.²⁴

En cuanto a la edad, hemos visto la aparición a edades más tempranas sin importar el género o la asociación a nevos congénitos; ya que aquellos individuos con nevos congénitos, predominantemente gigantes (mayores de 20 cm) tienen también un mayor riesgo de desarrollar MM y aunque en forma infrecuente, el MM puede aparecer desde la infancia con una frecuencia que oscila entre el 1 al 3% de todas las neoplasias malignas de la infancia. Los reportes de Australia destacan la presencia de MM antes de los 15 años, lo que no es habitual en el resto del mundo.²⁵

Desarrollo de un segundo primario

Múltiples estudios han reportado la coexistencia de MM con alguna otra neoplasia maligna. En una cohorte de 585 pacientes con MM se reportaron 37 con un segundo primario, con una incidencia acumulativa de 5% en 5 años, los segundos primarios fueron de mama, páncreas y linfoma no Hodgking.²⁶

Factores genéticos

El MM familiar se ha reportado entre el 6 y el 14%. Existe ya el grupo mundial GENOMEL (*The melanoma genetics consortium*) dedicado a realizar este estudio, en donde México está incluido.

El paciente con dos o más familiares con MM tiene un riesgo más alto y más temprano para el desarrollo de esta neoplasia. Queda establecido que el gen CDKN2A (p16INK4) es hasta hoy, el más frecuentemente identificado como uno de los responsables de la susceptibilidad en algunas familias, lo cual deberá atraer especialmente la atención para explorar y estudiar a todas las familias de pacientes con presencia de MM. En estas familias con dicha susceptibilidad, las mutaciones del BRAF y del oncogén NRAS son los parcialmente responsables del desarrollo del MM.²⁷

El CDKN2A es el equivalente al BRCA en el cáncer de mama y se sabe que su mutación está relacionada con la aparición del llamado melanoma familiar. Este gen aumenta de 800 a 1,000 veces el riesgo de cáncer. La comparación de estos individuos con personas sanas ha permitido descubrir tres errores relacionados con este agresivo cáncer de piel. Dos de ellos se encuentran en los genes Tyr y MCR1, relacionados con la pigmentación de la piel y la sensibilidad al sol. El tercer error genético se ubica en el cromosoma 9, en una zona cercana al gen CDKN2A (el mismo identificado en el glioma),²⁸ donde se establece además la posibilidad de que una persona sufra muchos lunares capaces de explicar el 50% de los casos hereditarios.

Mutaciones de BRCA2. Se ha sugerido que la mutación en el gen BRCA2, que se asocia con el aumento de riesgo para el cáncer de mama y ovario, puede ahora aumentar el riesgo de padecer otros cánceres, por ejemplo, el melanoma.

En la población en general, sin la predisposición familiar señalada, el oncogén supresor p53 se muta en el cáncer humano y su susceptibilidad a mutar es secundaria a la exposición solar. Se ha comprobado que el riesgo de MM es seis veces mayor, en aquellos pacientes con más de 25 nevus en las extremidades superiores, hombros y espalda con p 53 negativo.²⁹

Así mismo, la mayor densidad de efélides en cara desde la infancia está fuertemente relacionada con un incremento en el riesgo de MM y p53 negativo.

Se han sugerido dos vías independientes en la patogénesis del MM, una caracterizada por la sobreexpresión de p53 secundario a factores ambientales y la otra, secundaria a la inestabilidad de las células pigmentarias.

Factores ambientales

Radiaciones ultravioleta (UV)

El factor modificable de mayor riesgo para el MM es la exposición a la luz solar; sin embargo, esta afirmación es hoy en día controversial. Un estudio de meta-análisis caso-control de melanoma encontró un riesgo relativo bajo asociado con varias mediciones de radiación ultravioleta, y la relación con la luz del sol no era dosis dependiente, con una mayor asociación a la radiación UVB (longitud de onda de 290 nm) que a la UVA (longitud de onda de 375 nm). Es importante diferenciar si la exposición al sol es esporádica, constante o con quemadura solar, ya que a diferencia de las demás consecuencias las quemaduras sí tienen suficiente incidencia en el incremento de MM.³⁰

Tal parece que la exposición constante por motivos laborales no incrementa el riesgo a este padecimiento con un *odds ratio* o razón de oportunidad OR de 0.76, mientras que el OR de desarrollar MM después de una o varias quemaduras solares en la adolescencia confiere un OR de 1.95.

También se ha observado que si la vida diaria se desarrolla en una región geográfica soleada antes de los 10 años de edad, el riesgo se incrementa 4.3 veces.

Camas de bronceado

Habitualmente las camas de bronceado emiten un rango de UVA entre 320 a 400 nm. A raíz de que

estas camas son sólo utilizadas desde 1970, la información sobre el efecto en el desarrollo de MM es limitada.

En los Estados Unidos se ha publicado un estudio sobre casos y controles en el uso de camas de bronceado y su OR de 2.5 para carcinoma epidermoide y de 1.5 para carcinoma basocelular.³¹

Protectores solares

El papel de las pantallas solares ha sido investigado en relación a MM. Los resultados mostraron en dos estudios, un riesgo mayor con protector solar contra MM, tres estudios reportaron un factor protector efectivo contra MM y dos estudios no obtuvieron diferencia alguna.

El verdadero problema para evaluar la efectividad de los protectores solares reside en definir la forma de aplicación, el vehículo utilizado, el fototipo cutáneo y la latitud en la que se habita, por lo que los estudios epidemiológicos en este rubro no son concluyentes hasta el momento.

La literatura ha reportado la asociación entre cáncer y exposición industrial a los bifenilos policlorados (*polychlorinated biphenyls*) que son una serie de compuestos organoclorados (PCBs) que pueden estar presentes en alimentos contaminados, con la presencia de MM como causa de muerte. Sin embargo, la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) considera una asociación limitada entre el PCB y el cáncer; dicha sustancia está proscrita en EUA y en Alemania.

Como factor laboral de alto riesgo, se reportó una cohorte de pilotos aéreos comerciales en Islandia quienes desarrollaron MM, lo que requiere de estudios en otras latitudes del planeta.³²

La dieta, el tabaquismo y la contracepción

Estos son tres factores controversiales en la epidemiología del cáncer, de los cuales podríamos resaltar la asociación del cáncer humano y la ingesta de selenio. Sin embargo, en una cohorte en Italia en donde el agua estaba contaminada por selenio, se observó la presencia de 8 casos de MM *versus* 128 casos no expuestos a la ingesta de selenio. Algunos estudios han mostrado una relación exactamente inversa con-

sumiendo selenio como un protector para el desarrollo de cáncer.³³

Los fundamentos teóricos de la dieta y el desarrollo de MM se basan en estudios experimentales que promueven la idea de que la ingesta de antioxidantes puede disminuir el riesgo de cáncer y que las grasas poliinsaturadas incrementan el riesgo. Algunas conclusiones afirman que la ingesta cotidiana de retinoides, vitamina C y vitamina E pueden inhibir el desarrollo de MM.³⁴

Hasta el momento no se ha podido comprobar la asociación entre el tabaquismo y el MM, lo que está bien definido es el desarrollo de queratosis actínicas y carcinoma epidermoide, tanto de labio como de boca.

En un metaanálisis reciente con la revisión de 18 trabajos publicados de casos-control en relación a los anticonceptivos y el MM, se obtuvo un OR de 0.95; sin embargo, dicho resultado no es un determinante para el MM.³⁵

Las metástasis

El melanoma cutáneo puede metastatizar a la mayoría de los órganos con una especial predilección a ganglios, pulmón, hígado y cerebro. La localización de las metástasis a distancia implica diferencias en el pronóstico de la enfermedad. La presencia de metástasis de localización no visceral (piel, subcutáneo, ganglios no regionales) tienen mejor pronóstico que

las metástasis viscerales y de éstas, las de localización pulmonar pueden tener un mejor pronóstico.

Una de las claves para determinar la manera en cómo frenar la capacidad de invasión de los tumores melánicos a otras partes del organismo está en las formas que adoptan las células tumorales al trasladarse, aunados a muchos otros cofactores como son: el factor de crecimiento de endotelio vascular, el factor de crecimiento epidérmico y otros.

Se conoce que las células tumorales se mueven adoptando dos formas: una elongada, parecida a una ameba y otra redondeada. Se reconoce que una célula tumoral de forma redondeada se pueda equipar mejor para sobrevivir en la circulación sanguínea que las células alargadas. La clave de la adopción de una u otra forma está en dos proteínas de la familia de las enzimas GTPasas, encargadas de la regulación de diferentes funciones biológicas en las células, denominadas Rac y Rho, ya que «inciden en la dinámica de los cambios». La activación de la proteína Rac anima a la célula a desarrollarse en una forma alargada y suprime simultáneamente la actividad de la proteína competente Rho. Rho, por el contrario, está detrás de la adopción de una apariencia redonda y de la desactivación de Rac.²⁵



Figura 5. Metástasis de melanoma maligno a encéfalo, calota y piel cabelluda.



Figura 6. Metástasis óseas de melanoma.

Las ubicaciones más frecuentes de las metástasis por MM son cerebro (*Figura 5*), pulmón e hígado; y menos frecuentemente, piel, partes blandas, hueso (*Figura 6*) y tracto gastrointestinal. La incidencia sobre el tubo digestivo varía del 1 al 7%, donde el intestino delgado es el sector más frecuentemente comprometido.²⁶

En el grupo de pacientes aquí presentado resalta la topografía de MM primarios extracutáneos a sitios tan infrecuentes como: parótida, vulva y estómago, se encontraron 12 casos de primarios extracutáneos, o primarios de diversos órganos infrecuentemente afectados por este tumor, como el descrito en *cuadro II*.

La presencia de MM en vulva ha sido reportada en México así como la localización uveal; son éstas, además del encéfalo, algunas de las regiones extracutáneas afectadas con mayor frecuencia por este tumor. En relación a las otras topografías, resalta lo infrecuente y el mal pronóstico que conllevan ya que a menudo pueden ser hallazgos transoperatorios o *post mortem*.

CONCLUSIONES

De acuerdo a las estadísticas de *The National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), en los Estados Unidos de Norteamérica, se ha documentado un incremento de MM en un 619%.

En nuestro país carecemos de estadísticas confiables al respecto, pero si tomamos en cuenta los aumentos de frecuencia según las estadísticas iniciales y más recientes del registro de neoplasias en México, la situación es preocupante.

En el año de 2004 se llevó a cabo el primer Consenso Nacional de Melanoma Maligno de nuestro país, en donde se concluyó que el estudio del paciente con MM debe ser multidisciplinario. El diagnóstico temprano es de suma importancia y el reconocimiento del melanoma es una tarea importante para los profesionales de la salud, quienes podemos modificar el pronóstico.

El MM es una enfermedad del adulto en edad productiva, en México se manifiesta con un promedio de edad de 54 años, pero con un rango de presentación que oscila de los 19 y los 97. En los niños se presenta

en el contexto de un nevo melanocítico congénito gigante, en el síndrome de nevos displásicos o el xeroderma pigmentoso.

En los varones se presenta con mayor frecuencia en tronco y en las mujeres en extremidades inferiores. La frecuencia mundial es de 1 a 1:2 en mujeres y con una mayor mortalidad en hombres. Esto puede ser debido a que la presentación se localiza en sitios de mal pronóstico y en etapas más avanzadas, así como a menor conocimiento de las medidas preventivas y menor respuesta a las estrategias públicas de educación para la salud.

De este modo, se ha estudiado el factor de estimulación de crecimiento de melanoma en animales, posterior a la administración de estrógenos y tal parecería que los receptores de estrógenos, así como de hormona estimulante de melanocitos, la hormona foliculo estimulante y la luteinizante sólo incrementan el riesgo durante el embarazo.

Aunque la exposición solar ha sido considerada por largo tiempo como factor de riesgo para melanoma, la relación entre la exposición solar y el melanoma es compleja. La evidencia de la posible asociación entre la exposición solar y el melanoma es aparente cuando se compara la incidencia en Australia y partes soleadas de Estados Unidos y de Europa. Sin embargo, la exposición solar no es el único factor, ni el de mayor riesgo en el desarrollo de MM. Un meta-análisis de casos y controles de melanoma encontró un riesgo relativo (RR) bajo asociado con varias mediciones de radiación ultravioleta, y la relación con la luz del sol no era variable dependiente; sin embargo, las exposiciones agudas en la niñez y las quemaduras severas fueron las condiciones que se asociaron más fuertemente con melanoma. Por el contrario, la exposición ocupacional parece ser protectora en algunas poblaciones blancas.

Como conclusión final debemos resaltar que existen dos factores fundamentales: extrínsecos e intrínsecos para el desarrollo del MM. Las quemaduras solares antes de los 10 años, habitar en áreas de radiación solar extrema y la presencia de más de 100 nevos, y/o 2 nevos displásicos incrementan el riesgo de desarrollar MM 5 a 20 veces más. El número de nevos es el predictor de mayor peso en MM junto al MM familiar en presencia del gen CDKN 2. En adultos jóvenes los nevos atípicos en tronco y

extremidades son predictores de MM de extensión superficial, mientras que el tipo nodular se observa con mayor frecuencia en pacientes de edad más avanzada, menor número de nevos y con fotodaño importante.

Así mismo, nevos con localizaciones infrecuentes como en mama de las mujeres, sobre la piel de las nalgas, la piel cabelluda, el pabellón auricular, el dorso de los pies, manos e iris, deberán tener tratamientos tempranos, específicos y con una gran vigilancia.

Quizá el MM no sea tan importante por su frecuencia, pero sí lo es por su agresividad.

BIBLIOGRAFÍA

- Bender GN, Maglinte DD, McLarney JH, RexD, Kelvin FM. Malignant melanoma pattern: patterns of metastasis to the small bowel, reliability of imaging studies, and clinical relevance. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (8): 2392-2400.
- Pinho T, Rodrigues-Pereira P, Araújo V, Oliveira NP, Macedo F, Graça A, Maciel MJ. Cardiac metastasis of melanoma as first manifestation of disease. *Rev Port Cardiol* 2009; 28 (5): 633-639.
- Rathi VK, Williams RB, Yamrozik J, Grill H, Robert WW, Biederman J. Cardiovascular magnetic resonance of the charcoal heart. *Cardiovasc Magn Reson* 2008; 10 (1): 37.
- Greco CS, Soffietti R, Bradac GB et al. Primitive cerebral melanoma: case report and review of the literature. *Surg Neurol* 2001; 55 (3): 163-168.
- Rubino GJ, King WA, Quinn B et al. Primary pineal melanoma: case report. *Neurosurgery* 1993; 33 (3): 511-515.
- Lapresta PFF, Arzua J, Valero MI, Lanzon A, Lahoz I, Lanzon R. Melanoma de vulva: presentación de tres casos. *Ginecología y Obstetricia Clínica* 2002; 3 (3): 154-157.
- Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56 (5): 828-834.
- Martínez-Saíd H, Cuéllar-Hubbe M, Barrón-Velásquez E, Padilla RA, Herrera-Gómez A, López-Graniel CM. Epidemiology of cutaneous melanoma in México (1982-2002). *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 163.
- Rosas SH, Baca T, Muñoz D, Muñoz F, Muñoz G. Estudio clínico, epidemiológico e histopatológico de melanoma maligno. Serie de 31 Casos. *CIMEL* 2003; 8 (1): 23-27.
- Jacobo R, Pineda B, León G. Melanoma maligno cutáneo. Perfil epidemiológico en México. *Gaceta Mex Oncol* 2003; 2: 17-22.
- Karam-Orantes M, Toussaint-Caire S, Domínguez J, Vega ME. Características clínicas e histopatológicas del melanoma maligno en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González". *Gac Méd Méx* 2008; 144 (3): 219-222.
- Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas. Compendio de Cáncer. México; Secretaría de Salud, 2001.
- Dennis LK. Analysis of the melanoma epidemic, both apparent and real. *Arch Dermatol* 1999; 135: 275-280.
- Martínez SH. El primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma *Instituto Nacional de Cancerología*, 2005: 4 (Supl. 2).
- Desmond A, Soong SJ. Epidemiology of malignant melanoma. *Surg Clin North Am* 2003; 83: 1-29.
- Lee JAH. The systemic relationship between melanomas diagnosed *in situ* and when invasive. *Melanoma Res* 2001; 11: 523-529.
- Wong JH, Wanek L, Chang LJ, Goradia T, Morton D. The importance of anatomic site in prognosis in patients with cutaneous melanomas. *Arch Surg* 1991; 126: 486-489.
- Curin AJ, Fridlyand J, Kageshita T, Patel NH, Busam KJ et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005; 353 (20): 2135-2147.
- Berwick M, Erdei E, Hay E. Melanoma epidemiology and public. *Health Dermatol Clin* 2009; 27: 205-214.
- Breitbart M, Garbe C, Büttner P et al. Ultraviolet light exposure, pigmentary traits and the development of melanocytic nevi and cutaneous melanoma. *Acta Derm Venereol* 1997; 77: 374-378.
- Bataille V, Grulich A, Sasieni P et al. The association between nevi and melanoma in populations with different levels of sun exposure: a joint case-control study of melanoma in the UK and Australia. *Br J Cancer* 1998; 77: 505-510.
- Mac Kie RM. Incidence, risk factors and prevention of melanoma. *Eur J Cancer* 1998; 34 (Suppl 3): S3-6.
- Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ et al. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature* 1994; 372: 773-776.
- Miller DD, Cowen EW, Nguyen JC, McCalmont TH, Fox LP. Melanoma associated with long-term voriconazole therapy a new manifestation of chronic photosensitivity. *Arch Dermatol* 2010; 146 (3).
- Ruiz-Maldonado R, Orozco-Covarrubias ML. Malignant melanoma in children. A review. *Arch Dermatol* 1997; 133 (3): 363-366.
- Cancer. Net Guide to Melanoma ASCO Expert Corner: Treatment and Research Update for Melanoma. 2009.
- Salemi M, Calogero AE, Vicari E, Migliore E, Zaccarello G, Cosentino A, Amore M, Tricoli D, Castiglione R, Bosco P, Rappazzo G. A high percentage of skin melanoma cells expresses SPANX proteins. *Am J Dermatopathol* 2009; 31 (2): 182-186.
- Landi MR, Baccarelli A, Tarone RE et al. DNA repair, dysplastic nevi, and sunlight sensitivity in the development of cutaneous malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 101-117.
- Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 1997; 73: 198-203.
- Autier P, Dore JF, Gefeller O et al. Melanoma risk and residence in sunny areas. *Br J Cancer* 1997; 76: 1521-1524.
- Westerdahl J, Ingvar C, Masback A et al. Risk of cutaneous malignant melanoma in relation to use of sunbeds: further evidence for UV-A carcinogenicity. *Br J Cancer* 2000; 82: 1593-1599.
- Rafnsson V, Hrafnkelsson J, Tulinius H. Incidence of cancer among commercial airline pilots. *Occup Environ Med* 2000; 57: 175-179.
- Vinceti M, Rothman KJ, Bergomi M et al. Excess melanoma incidence in a cohort exposed to high levels of environmental selenium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 853-856.
- Le Marchand L. Dietary factors in the etiology of melanoma. *Clin Dermatol* 1992; 10: 79-82.
- Pfahlberg A, Hassan K, Wille L et al. Systematic review of case-control studies: oral contraceptives show no effect on melanoma risk. *Public Health Rev* 1997; 25: 309-315.