

## Cáncer cutáneo y su prevención al final de la primera década del siglo XXI (primera de dos partes)

Cancer of the skin. Prevention in the beginning of the XXI Century (first of two parts)

Eduardo David Poletti\*

\* FACP Internista Dermatólogo. Prof. de Prácticas Clínicas de Medicina Interna y Dermatología del Centro Biomédico de la Universidad Autónoma de Aguascalientes.

Prof. de Propedéutica Clínica de la Universidad Cuauhtémoc, Campus Aguascalientes.

### Resumen:

La estrategia de prevención para reducir la indiscutible y creciente incidencia del melanoma maligno y de los cánceres queratinocíticos (basocelular y epidermoide) se centra en reducir los factores de riesgo de forma primaria (radiaciones ultravioleta) y secundaria (detección diagnóstica precoz, p. ej., autoexploración, dermatoscopia, microscopia confocal). La identificación de los genes que participan en la carcinogénesis (p. ej., genes para color de piel o pelo), sus mutaciones e interacciones, aclaran cada vez más las múltiples razones del incremento del cáncer cutáneo. Los malos hábitos al alza (tabaquismo y bronceado, entre otros) y los nuevos medicamentos inmunosupresores permiten comprender la inminente e imperiosa necesidad de una mejor epidemiología intervencionista.

**Palabras clave:** CÁNCERES QUERATINOCÍTICOS, MELANOMA MALIGNO, RADIACIÓN ULTRAVIOLETA, BRONCEADO

### Abstract

The prevention strategy to reduce the unquestionably growing incidence of malignant melanoma, and keratinocyte carcinomas (basal-cell and squamous-cell carcinoma) is centered in reducing risk factors in a primary (ultraviolet radiation) and secondary manner (early diagnosis, e.g. self-exploration, dermatoscopy, confocal microscopy). The identification of the genes involved in carcinogenesis (e.g. gens for skin or hair color), its mutations and interactions, every day clarify even more the multiple reasons of the increase in skin cancer. The increase of bad habits (smoking, tanning, and so on), and the use of immunosuppressive drugs, make us understand the imminent and ingenious necessity of a better interventional epidemiology.

**Keywords:** KERATINOCYTE CARCINOMAS, MALIGNANT MELANOMA, ULTRAVIOLET RADIATION, TANNING

*De todas las ruinas del mundo, la ruina del hombre es, sin duda alguna, el más triste espectáculo.*

THÉOPHILE GAUTIER

El incremento en la incidencia del cáncer cutáneo no ha ido a la par de un óptimo desarrollo de estrategias de sanidad pública que aseguren su prevención. Las modificaciones de los factores de riesgo (prevención primaria) y una mejoría sustantiva de las técnicas diagnósticas precoces y su vigilancia (prevención secundaria) aún son perfectibles.

### Correspondencia:

Dr. Eduardo Poletti: Dermanorte. Aguascalientes, Ags.  
Correo electrónico: drpoletti@dermanorte.com.mx

Las estadísticas son inquietantes: el melanoma maligno tiene una incidencia veinte veces más frecuente en la actualidad que hace sesenta años; su mortalidad es cada vez mayor en ambos sexos; a la etiopatogenia de los cánceres queratinocíticos (basocelular y epidermoide, cáncer cutáneo no melanoma, CCNM) se adicionan nuevos carcinógenos ambientales (como tintes, solventes, virus, tabaco), lo que lo convierte en un padecimiento complejo y multifactorial; cada vez se identifican más factores de predisposición genética y se describen nuevas neoplasias cutáneas que, según la epidemiología analítica, muestran un comportamiento más agresivo, con altas tasas de recurrencia y metástasis (como carcinoma neuroendocrino primario de piel o de células de Merkel).<sup>1</sup>

Los pronósticos del melanoma maligno (MM) aún dependen de la precocidad del diagnóstico y se fundamentan en una acuciosa exploración clínica satisfactoria (sin olvidar que es el arquetipo de las neoplasias malignas que se metamorfosean en apariencia morfológica y con presentación clínica inespecífica; por tanto, su sospecha diagnóstica debe ser muy alta); asimismo, dependen de fomentar en la comunidad el buen hábito de la autoexploración (personal o, de preferencia, con ayuda).

El colmo ha sido contemplar impávidos el avasallador efluvio de la irracionalidad, pensando a carta cabal y en evidente forma contradictoria que, al promocionar centros vacacionales (y de otros ocios) como mecanismos de sobrevivencia, generamos nuevas fuentes de felicidad. No es libertad, sino un deliberado vínculo de libertinaje bajo el sol; abominable como ejemplo y soportable en los cuentos, en las historietas irracionales, que nunca terminan y que sólo provocan placer en el corto plazo.

Ejemplo palpable es la proliferación desmedida en todo el mundo de centros comerciales que pregonan el uso de cámaras de bronceado, lo que sin duda potencia el riesgo de fotoexposición a las radiaciones ultravioleta (RUV) de manera intencionada. La epidemiología analítica ha mostrado y categorizado con fundamentos que el bronceado natural y el artificial deben agregarse a la lista de cocarcinógenos (por radiación intensa e intermitente o por quemaduras graves desde edad temprana).<sup>2</sup>

Sin embargo, cuando se pondera el empleo del bronceado artificial en cabinas (con argumentos tan débiles como una forma válida para mantener una síntesis constante de vitamina D) y que, supuestamente, algunos fotoprotectores inhiben, por encima de reconocer sus riesgos de enfermedad, se evidencia que el deseo de la apariencia (como supuesto “bronceado permanente”), de alta valía para fines sociales en ciertos estratos socioeconómicos, aún supera a los temores, y que las estrategias para influir en la población con medidas educativas de largo plazo ameritan una revisión más profunda, responsable y continua.

La American Cancer Society recomienda una valoración de cáncer de piel cada tres años para personas de 20 a 40 años de edad, y cada año para los mayores de 40. Sin embargo, en un reciente estudio se reportó que sólo 20% de los pacientes recibe una RCCC (revisión cutánea de cuerpo completo) por parte de su médico de atención primaria. Entre las diversas perspectivas para abordar el tema de la prevención del cáncer de piel, destaca la de los aspectos médico-legales (consentimiento o rechazo, efectos adversos y complicaciones del tra-

tamiento) y la inmediata necesidad de contar cada vez más con una documentación fotográfica detallada. Las proporciones epidémicas del cáncer cutáneo hacen indispensable e incuestionable que el tema se aborde de forma inaplazable.<sup>1,3</sup>

### La alarmante propensión al bronceado natural o artificial (el irreflexivo culto a la apariencia)

Vivimos en una sociedad con alta proclividad a rendir “culto a la apariencia”. En ese monopolio visual, la piel y su aspecto tienen un papel crítico de la imagen que tenemos de nosotros mismos. Se escrudiñan razones varias con el argumento de que el interés por broncearse, de forma natural o artificial (cabinas *ex profeso*), genera una sensación de relajación y un incomparable beneficio físico-psicológico. Ya se cumple casi un siglo (1920) de que la sociedad modificó sus parámetros socioeconómicos generados al juzgar el aspecto de la piel: bronceado (clase trabajadora) y pálida (clase pudiente), que en ese entonces prevalecía.<sup>4,5</sup>

Ese insano interés crece desde la infancia al amparo de los malos ejemplos. Los padres no terminan de convencerse o informarse y no cuestionan los mitos heredados por generaciones (ni quieren disentir de ellos) que procurarían una mejor promoción de la salud (lo que se consigue en el corto plazo y lo que se pierde para el futuro por motivos afectivos). Ya desde la adolescencia se privilegia que el aspecto bronceado es más sano que el pálido (con el argumento de que éste denota “enfermedad” o “suciedad” por un aspecto que no es rozagante), aunque sea una imagen más artificial (virtual) que real.

Los desfiles de modas, los concursos, las preferencias vacacionales “por inercia” (a la playa, a la alberca), la fuerza mercadológica en sí, con todo su poder y plenipotencialidad, van estructurando una tendencia conductual insoslayable que induce a excentricidades persuasivas bajo el “encantador embrujo” del consumismo compulsivo.

La sociedad en su conjunto es seducida con un nuevo look del adolescente modelo: atlético, amante de la “adrenalina” en actividades al aire libre (alpinismo, parapente, rapel, bungee, esquí acuático, etcétera), aventurero, indestructible, dispensador de libertinajes, seguro de sí mismo, asertivo, sexualmente muy productivo, creativo y notablemente bronceado. Algunos, atrevidos, la equiparan a una medida aritmética y denominan con osadía a ese nuevo modelo de ser humano de éxito-felicidad, con alta manufactura de maniqueísmo comercial: “metrosexual”.

Ese es el marco común y prevalente donde las campañas cognitivas en favor de la fotoeducación enfrentan un

gigante e indefinible paradigma de reto, con tendencias irracionales pero profundamente afectivas. Es entonces momento para desarrollar con mejor talento campañas más seductoras con fundamentos médicos prolectivos y consistentes, que logren abatir una actitud mundial que raya en la indolencia. La mejor respuesta la tiene hasta el momento una actitud social menos fatua, es decir, promotora fehaciente de la piel saludable al natural.<sup>6</sup>

### Las radiaciones y sus conceptos oncogénicos actuales

El espectro electromagnético que emite el sol se divide en radiaciones ionizantes y no ionizantes (que no ionizan moléculas). Ejemplos de estas últimas son las radiaciones ultravioleta, la radiación visible y la luz infrarroja.

Los niveles de profundidad de penetración de las RUV son muy diferentes. El estrato córneo absorbe dos terceras partes de los rayos UVB, 20% llega al estrato malpighiano y sólo 10%, a la dermis papilar. La mayor parte de la radiación UVA atraviesa la epidermis pero la melanina bloquea 80% de ella. Hasta 30% de UVA que recibe la dermis reticular llega hasta el tejido celular subcutáneo. Por ende, los efectos adversos de la RUV dependen de la profundidad de su penetración. La célula intenta compensar esta agresión oxidativa con sistemas enzimáticos antagonicos, como superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidada, glutatión reductasa y antioxidantes lipofílicos (tocoferol, ubiquinol) e hidrofílicos (glutatión y ascorbato).<sup>1,2,7</sup>

La acción más nociva de las RUV sobre el ADN celular son cambios drásticos que provocan mutagénesis y ruptura de sus cadenas, que generan apoptosis y aparición de células anormales, alteración en la transcripción de citosina e inducción de genes de reacción inflamatoria, responsables de cáncer cutáneo. A la par, el envejecimiento fotoinducido extrínseco de la piel se presenta en forma de adelgazamiento y atrofia cutáneos. La piel se aclara, pierde elasticidad y muestra luego alternancia de manchas hipopigmentadas e hiperpigmentadas (lentigos, leucodermia *guttata*) que se esparcen hasta coalescer. Las arrugas se pronuncian —piel “en papel de cigarro”— y más tarde se observan telangiectasias.<sup>1,2</sup>

Por histopatología, la piel con daño solar crónico manifiesta epidermis atrófica y acantótica; y la dermis hipocelular, proliferación de fibroblastos y masocitos, así como morfología tortuosa y dilatada de vasos. Las fibras elásticas degeneran y se reemplazan con una masa amorfa que alterna entre colágena distrófica y una sustancia fundamental que, aunque incrementada, es cualitativamente deficiente.<sup>2,8</sup>

Los factores naturales de absorción de las RUV son el cabello, lípidos del sebo, ácido urocánico (sudoral) y melanina. El estrato córneo actúa en defensa ante las RUV con tres mecanismos: absorción, reflexión y difracción. En el nivel celular, luego de la exposición a ellas, se aprecian células con citoplasma eosinófilo hialino, núcleo hiper cromático picnótico y múltiples vacuolas, denominadas en su conjunto “células de quemadura solar”.<sup>8,9</sup>

Los principales patrones de exposición solar son el crónico, el intermitente y el agudo. La manifestación clínica de esta última clase son las quemaduras solares. La exposición solar crónica se define como la exposición a la radiación ultravioleta de forma continua durante años. Se relaciona de manera estrecha con el trabajo que desempeña el individuo y sus medidas de fotoprotección desde temprana edad. En los primeros 20 años de vida se establece 80% del daño para presentar problemas por radiaciones. En la mayoría de los estudios sobre epidemiología del cáncer de piel se distingue entre las quemaduras producidas en la infancia y la adolescencia, y las que aparecen más adelante, pues parecen no tener la misma relevancia como factor de riesgo en la aparición de neoplasias cutáneas.<sup>10</sup>

El factor de protección intrínseca de la piel es la proteína p53. Esta proteína repara el ADN dañado por la RUV en los queratinocitos a partir de las proteincinasas, que detienen el ciclo celular en la etapa G1-S; si no es posible, la p53 entonces induce apoptosis. El efecto de la radiación UVB (290 a 320 nm) en el sistema inmunitario está ampliamente detallado y aceptado, pero hay pocos estudios sobre la radiación UVA (320 a 400 nm).

Cuando se estudia el efecto simultáneo de las radiaciones UVA y UVB, se observa el efecto sinérgico de ambos tipos de radiación, que causa inmunodepresión en dosis y tiempos inferiores que los necesarios por separado.

En la piel hay dos grandes grupos de células dendríticas implicadas en la captación y presentación antigénica: la célula de Langerhans, en la epidermis, y la célula dendrítica de la dermis.<sup>8,11</sup> Ambas son piezas importantes de la respuesta inmunitaria cutánea. Al principio, las células dendríticas de la piel, en estado inmaduro, se caracterizan por su alta capacidad de captar e internalizar antígeno y por una baja expresión de moléculas de presentación de antígeno.

Las siguientes son, en resumen, las consecuencias de la exposición crónica a las RUV:

- 1) Mutación de genes (p53) y fracturas del ADN.
- 2) Producción de radicales libres y moléculas oxidantes.

- 3) Compensación suficiente frente a insuficiente por sistemas celulares antioxidantes (glutación, ferritina, etcétera).
- 4) Modificaciones en la elastina-colágena dérmicas y familia de metaloproteinasas.
- 5) Fenómenos inflamatorios crónicos con liberación de lisozima, tenascina y alfa-1-antitripsina.

Las enfermedades por fotosensibilidad van en aumento. El espectro variable entre UVB, UVA y luz visible predetermina diversas formas de reacción en diferentes entidades (cinco categorías). Hay algunas con claro predominio de UVB (lupus eritematoso, prurigo actínico, dermatitis actínica crónica); otras, dependientes de UVA (reacciones fototóxicas a fármacos, fotoalergia por contacto); y otras, como reacción a la luz visible (porfiria, urticaria solar). El modelo de la dermatosis fotoexacerbada por desnutrición es la pelagra, cuya respuesta es mixta a UVB y UVA. En todos estos padecimientos, el especialista debe seleccionar las terapias más específicas y mejores, incluyendo el tipo de filtro solar que prescriba.<sup>12</sup>

### La prevención primaria, un escalón prioritario pero aún inmaduro

El dilema surge al precisar la cantidad y frecuencia de la exposición voluntaria al sol. En los países en vías de desarrollo predomina la tendencia a las actividades escolares al aire libre por falta de espacios cerrados acondicionados para realizar deporte y otras actividades recreativas. Esto es un predictor del comportamiento de riesgo, porque se prevé que no es una variable que se modifique en el corto plazo.

Sin olvidar que los íconos deportivos suelen ser personas bronceadas, los padres deben tomar el papel principal como modelo de información preventiva y predicar con el ejemplo deportivo, pero sin dañarse la piel. Gracias a un patrón de comunicación afectuoso y delicado (sobre todo antes de los 9 años de edad de sus hijos), deben abordar el tema de los más variados comportamientos de seguridad frente a las radiaciones ultravioleta.

La incidencia del cáncer de piel no melanoma (CCNM), después de los 45 años, se incrementa de dos a tres veces más en hombres que en mujeres. Se anticipa que las tasas de incidencia y mortalidad después de los 60 años se incrementen hasta 20% entre 2010 y 2030.<sup>17,10</sup>

Las personas que presentan padecimientos crónicos inmunosupresores o que, por diversas razones, emplean medicamentos inmunosupresores (por trasplantes, artritis reu-

matoide o lupus eritematoso) tienen notable propensión a presentar todas las formas de carcinoma cutáneo.<sup>6,9</sup>

La irradiación de las células dendríticas inmaduras causa tanto la disminución de su capacidad de internalización de antígeno como de la expresión de los receptores de membrana encargados de esta función (DC-SIGN y receptor de manosa). Además, las moléculas de presentación antigénica MHC-II y CD86, y las de maduración CD83 y CD80, incrementan su expresión, lo que indicaría un aumento en la capacidad de estimular los linfocitos T. Sin embargo, esta maduración es parcial, un estadio intermedio entre la célula inmadura y la madura.<sup>11</sup>

Las células dendríticas maduras son capaces de desencadenar respuestas del tipo Th1 y del Th2. La radiación UVB origina una inhibición de las células de Langerhans para activar los linfocitos T CD4+ del tipo Th1 contra antígenos específicos, mientras que se mantiene la activación de las Th2. El equilibrio entre las interleucinas (IL-10 e IL-12) quizá sea la causa de que se inicie una respuesta u otra. Las células de Langerhans no son capaces de inducir una respuesta de tipo Th1.<sup>2,9,11</sup>

De hecho, los receptores de trasplante de órganos son más vulnerables que quienes poseen piel sensible al sol o envejecimiento cutáneo precoz por fotodaño, junto con la parasitación temprana por virus tipo VPH, que permite el desarrollo de carcinomas epidermoides.<sup>2,14</sup> Aun con injerto en funciones luego de cinco años, el paciente con trasplante corre 6.5 veces más riesgo relativo de desarrollar cáncer cutáneo no melanoma, lo cual se incrementa a 20 al llegar a los 15 años de la operación original. De hecho, hasta 70% de los trasplantados presentan algún tipo de carcinoma tras cinco años de su operación.<sup>1,13,14</sup>

Hace poco se entrevistó a 115 receptores de trasplantes (63% hombres y 37% mujeres) para determinar la información referente a su riesgo de cáncer cutáneo postrasplante. Las respuestas fueron impactantes: 65% afirmó un desconocimiento total, y otras respuestas confirmaron que “no veían necesidad de ser atendidas por otro médico, no requerían filtro solar excepto en verano, gustan de verse bronceados, quita mucho tiempo para ser aplicado o es fácil de olvidar la aplicación del filtro”, entre 30% y 45% de los encuestados.<sup>14</sup> Esto nos debe inspirar a los especialistas para aceptar que “aún no hay tarea acabada” y debemos de insistir en hacer presencia dermatológica en conjunción al grupo multidisciplinario que atiende regularmente a esos pacientes.

Los predictores de CCNM bien reconocidos son:

- 1) Ojos claros

- 2) Herencia céltica o del norte de Europa
- 3) Cabello pelirrojo o rubio
- 4) Fenotipo de piel I-II de Fitzpatrick
- 5) Antecedentes familiares o personales de melanoma maligno (riesgo de 10% cuando existen varios miembros afectados) o CCNM.<sup>1,5,6</sup>

### Prevención secundaria y diagnóstico oportuno: ¿de la vista nace el error?

En familias que han padecido melanoma maligno, la autoexploración ha demostrado que la tasa de mortalidad desciende hasta en 60%.<sup>3,15</sup> Las personas que realizan autoexploración consultan a los médicos en estadios más precoces de las enfermedades, y presentan 50% menos evolución de MM y menores cifras de mortalidad.<sup>6,16</sup>

Esa responsabilidad de detectar temprano CCNM y MM recae directamente en las personas que conocen su riesgo. Uno de cada dos pacientes con MM se autodiagnostica, y uno de cada diez ha sido diagnosticado por su pareja.<sup>1,6,17</sup> Por tanto, es deseable conocer los factores que pueden entorpecer la autoexploración:

- 1) Problemas de visión.
- 2) Factores del huésped, como edad, sexo y sensibilidad al sol.
- 3) Factores cognitivos, como percepción concienzuda del riesgo (más de 50 nevus) y signos de alarma tomados en cuenta (bordes, color, úlcera, etcétera).
- 4) Normas de grupo e interacciones sociales.
- 5) Accesibilidad a los medios de comunicación y su pronta divulgación.
- 6) Experiencia médica previa (historia médica de biopsias de piel, asesoría de especialistas, historia de cáncer cutáneo en los tres años anteriores y confianza en la autoexploración).

Las limitaciones para la autoexploración pueden ser la inasequibilidad para la revisión (zona retroauricular, piel cabelluda, dorso de piernas, zona inferior de glúteos); información básica inadecuada; incapacidad física autoexploratoria o indisponibilidad de la pareja para actuar como refuerzo para el aprendizaje y cambio de comportamiento. Un buen ejemplo es que, al detectar una queratosis actínica, quien la posee la interprete como signo de alerta de su riesgo individual que lo estimule a la autoexploración continua y, en su caso, acudir a evaluación médica.

Un estudio reciente da cuenta de lo promisorio de conocer las actitudes sociales: se eligió a hombres y mujeres

mayores de 18 años en las clínicas de la University of Miami, Miller School of Medicine, para acudir a consulta en atención primaria o con el dermatólogo.<sup>18</sup> Se les formularon preguntas en relación con una revisión cutánea de cuerpo completo (RCCC) para detectar cáncer de piel. Las variables de predicción que definieron si el médico de atención primaria realizaba o no la RCCC fueron sexo, raza, antecedente familiar de cáncer de piel y tipo de piel según la escala Fitzpatrick. Tanto varones como mujeres reportaron tasas bajas de RCCC por sus médicos de atención primaria; sin embargo, los hombres reportaron esta valoración más que las mujeres (22% frente a 19%). Fue menos común que las mujeres mayores de 40 años reportaran la realización de RCCC frente a su contraparte de sujetos masculinos, pero más común que las mujeres en el grupo etario de 18 a 39 años.

Hombres y mujeres mayores de 60 años reportaron una mayor realización periódica de RCCC que los menores de esa edad. Las personas blancas reportaron mayor realización de RCCC: blancos, 26%; hispanos, 17%; afroamericanos, 16%; y asiáticos, 11%. En pacientes con antecedentes familiares de cáncer de piel fue más probable que se realizara RCCC (37% frente a 17%); no obstante, a más de la mitad de los pacientes con antecedentes familiares no se les realizó una RCCC. Fue más común que las mujeres manifestaran pudor en una RCCC que los hombres (15% frente a 4%). Si el médico de atención primaria realizaba una RCCC anual, efectuaba una evaluación muy completa (74% de los hombres y 67% de las mujeres). Las mujeres comentaron (9%, en comparación con los hombres, 2%) que si la RCCC corría a cargo de un médico del sexo opuesto, se negarían. Sin embargo, 64% de las mujeres y 61% de los hombres comentó que el género del médico no afectaría su decisión.<sup>18</sup>

Como el diagnóstico de cáncer cutáneo CCNM y MM se basa en los análisis microscópicos histopatológicos del tejido escindido y procesado, puede acarrear algunos efectos secundarios (dolor, cicatrización defectuosa, infección, etcétera); se han intentado diferentes procedimientos de visualización *in vivo* de alta resolución no invasiva de diagnóstico para que ayuden a superar limitaciones de la biopsia de piel.

La **dermatoscopia o microscopia de epiluminiscencia** es una novedosa técnica de microscopía *in vivo* útil para diagnosticar las lesiones pigmentadas cutáneas. Es una sencilla técnica de microscopía *in vivo* que nos permite visualizar estructuras submicroscópicas no apreciables a simple vista y la superficie del tumor en su totalidad, con lo que aporta información complementaria a la histología.<sup>1,2,19</sup>

La combinación de “dermatólogo con experiencia” más “dermatoscopia” se convertirá en la piedra angular del diagnóstico de precáncer y cáncer cutáneos. Hoy en día se intenta precisar la sensibilidad y especificidad de esa técnica y, tal vez en los siguientes años, la dermatoscopia deberá impartirse en los programas de educación, como se hace con la histopatología. Esa dupla de ciencia y arte ha conseguido una mejor caracterización de lesiones pigmentadas benignas, como nevo de Spitz, congénito, de Sutton y nevo azul, en contraste con el melanoma.<sup>19</sup>

Al mismo tiempo se desarrollan descripciones de patrones en la enfermedad de Bowen y tumores anexiales, así como patrones en localizaciones especiales, como piel cabelluda y mucosas. De este modo es posible mejorar la precisión diagnóstica del melanoma de 5% a 30% sobre la inspección clínica.<sup>2,19</sup>

El análisis de patrones propuesto por Pehamberger en 1987 es el sistema de diagnóstico más completo y el que ofrece un mayor rendimiento diagnóstico.<sup>20</sup> Determina si una lesión pigmentada es melanocítica con base en la presencia de criterios específicos, así como su naturaleza benigna o maligna.<sup>21,22</sup> Ese algoritmo y otros tres de diagnóstico diferencial para las lesiones melanocitarias (análisis de patrones, lista de los siete puntos, método de Menzies y la regla ABCD) ha mostrado su utilidad incluso en las consultas por internet para la teledermatología.<sup>23,24</sup>

**Sistema de análisis asistido por ordenador:** Es una técnica secuencial que consiste en la adquisición de la imagen sospechosa, segmentación de la lesión, extracción y clasificación de todas sus características. Se emplean imágenes clínicas y dermatoscópicas (de preferencia).

Es ideal para las lesiones de difícil interpretación con la biopsia, melanomas *in situ* e invasivos tempranos y nevos atípicos con una atipia citológica intensa. Se sugiere que tal ordenador disponga de su propia base de datos de lesiones a fin de que precise y diferencie melanomas *in situ* e invasores precoces de lesiones benignas.<sup>1,25</sup>

**Microscopio confocal por reflexión:** Consiste en una modalidad diagnóstica que se basa en la forma y actividad de la enfermedad, a partir del principio básico de la ecografía mediante la luz reflejada de un láser; logra evaluar desde lesiones de CCNM, nevos melanocíticos y queratosis actínicas hasta MM.<sup>1,2,19</sup> Da idea de la diferenciación entre células, patrón estructural, estructuras vasculares, capa dérmica y células inflamatorias. Por sensibilidad y especificidad, ya se definieron diversos criterios; por ejemplo, para el carcinoma basocelular: núcleos polarizados, núcleos mono-

mórficos alargados, aumento de vascularidad, pleomorfismo e infiltrado inflamatorio. Puede evaluar asimismo la respuesta a tratamientos tópicos no invasivos (como el láser para un angioma o el tratamiento de carcinoma basocelular con imiquimod), y además contribuye a delinear los márgenes de la lesión tumoral antes o durante el tratamiento quirúrgico.<sup>1,5,6</sup>

**Fotografía clínica:** Esta imagen puede ser general, de localización y de detalle. La de tipo digital ha ido sustituyendo a la tradicional en película de 35 mm. Desempeña un papel fundamental para la enseñanza, localización, morfología lesional y seguimiento clínico. Es muy útil para preservar las imágenes digitales en almacenamiento óptimo y para la exploración comparativa nasal de los pacientes con alto riesgo carcinógeno. Para potenciar la fotografía clínica se están utilizando longitudes de onda diferentes a las visibles. Las UVA sirven para acentuar las alteraciones pigmentarias asociadas a las dermatoheliosis.<sup>1,2</sup>

Estas técnicas tienen sus limitaciones, pues dependen de un proceso cualitativo complejo y subjetivo, la curva de aprendizaje es lenta y está sujeta a la experiencia del operario.

### Melanina, melanocito, melanoma maligno y un “oscuro” panorama

Las pigmentaciones (contenido de melanina) de la piel y del pelo, de la mano con la capacidad para broncearse o no, son las principales determinantes del riesgo a las radiaciones ultravioleta, y, en consecuencia, de la tendencia a padecer MM y CCNM. La fotoabsorción y la eliminación de radicales libres (especies reactivas de oxígeno) explican por sí solas, al ejercer esas funciones, por qué ese pigmento polimérico complejo denominado melanina es tan necesario para sobrevivir en el medio ambiente.<sup>26,27</sup>

La melanina tiene dos formas básicas: la eumelanina (eu), marrón-negra, y la feomelanina (feo), de tonalidades amarillo-naranjas. Ambas se regulan por la unión de ligandos melanocortina. La proporción eu/feo y el contenido total de melanina es mayor en los fenotipos de piel V y VI que en los tipos I y II. La feo alcanza su mayor contenido en los individuos pelirrojos. La mayor sensibilidad al sol proviene de una feomelanina alta y eumelanina baja. Ese índice se mantiene en equilibrio gracias a la interacción de enzimas estabilizadoras y transportadoras que integran la melanogénesis.<sup>1,27,28</sup>

Los factores que controlan esa homeostasis son los péptidos de la melanocortina (MSH- $\alpha$ , hormona  $\beta$ -lipotrópica, a su vez producto de la fragmentación de la proteína pre-

cursora proopiomelanocortina), la proteína de señalización *agouti* (ASIP), la endotelina I y el factor de crecimiento fibroblástico.<sup>1,2,27</sup>

El gen polimorfo que regula las variaciones fisiológicas del color de la piel y el pelo es el MC1R, el cual se activa por la melanocortina y frena su actividad por la proteína *agouti* (ASIP), que se localiza sobre todo en el nivel de la papila dérmica del folículo piloso.<sup>9,29</sup>

El MC1R tiene un papel muy importante en la inducción de la melanización fotoprotectora como respuesta a la RV, y se estimula por la MSH- $\alpha$ , la ACTH, distintas citocinas y los factores de crecimiento (IL-2, endotelina, FGFb). El MC1R presenta cincuenta variantes de alelos, y cada individuo de raza blanca es portador de uno o dos de ellos.<sup>1,27,30</sup> Las alteraciones en la función de MC1R por mutaciones permiten comprender las asociaciones de riesgo: tendencia a las efélides en piel clara, como las personas con fenotipo pelirrojo, que multiplican por cuatro el riesgo de MM (resultante de mutaciones de la función de MC1R, del AMP cíclico y de la respuesta individual al estímulo por MSH- $\alpha$ ).<sup>25,27,30</sup>

La absorción y dispersión de especies de oxígeno reactivo de la piel, además de su eliminación, se logra sobre todo por la actividad funcional de los melanocitos. Ese nivel de fotoprotección real depende del contenido total de la melanina y de la proporción que guarden entre sí la eumelanina y la feomelanina; esta última es la que muestra mayor fotolabilidad y además contribuye a la generación de radicales libres ante el estrés oxidativo tras la exposición a RUV.<sup>1,2</sup>

Se concluye que del estado funcional del MC1R depende en gran medida el desarrollo de MM y quizá del CCNM (sobre todo el carcinoma basocelular). Precisar el estadio de ese gen permitirá prever la propensión a esas neoplasias independientemente del fenotipo del paciente.<sup>25,27</sup>

Por otra parte, en los casos de MM familiar, los genes CDKN2A y CDK4 son los más importantes, pues ahora se sabe que codifican para la proteína P16, que regula el ciclo celular. Otro gen importante es el del receptor de la melanocortina (MC1R), cuyo polimorfismo se traduce en variantes que determinan el pelo rojo, las pecas y la tendencia a padecer quemaduras.<sup>2,9,25,31</sup>

## Referencias

- Rigel DS, Friedman RJ, Dzubow LM, Reintgen DS, Bystrin JC, Marks R. *Cancer of the skin*, 1ª ed., Elsevier Saunders, Amsterdam, 2005, 29-85, 433-457, 661-684.
- Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*, 7ª ed., McGraw-Hill Medical, Nueva York, 2008, 591-607, 809-815, 977-999.
- Lowe, NJ. "An overview of ultraviolet radiation, sunscreens, and photo-induced dermatoses". *Dermatol Clin* 2006; 24: 9-17.
- Rodriguez GL, Fangchao MD, Federman G, Rouhani P, Chimento S, Multach M, Kirsner RS. "Predictors of skin cancer screening practice and attitudes in primary care". *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 775-781.
- Geller AC, Allan C, Halpern AC. "The benefits of skin cancer prevention counseling for parents and children". *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 506-508.
- Feldman SR, Fleischer AB. "Skin examinations and skin cancer prevention counseling by US physicians: a long way to go". *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 234-237.
- Parrish JA. "Immunosuppression, skin cancer, and ultraviolet A radiation". *N Eng J Med* 2005; 353(22): 2712-2713.
- Elder DE, Elenitsas R, Johnson B, Ioffreda M, Milller J, Miller OF. *Lever's histopathology of the skin*, 2ª ed., Wolters Kluwer-Lippincott Wilkins, Philadelphia, 2007, 17-37.
- Melody J, Eide T, Martin A. Weinstock. "Public Health Challenges in Sun Protection". *Dermatol Clin* 2006; 24: 119-124.
- Barsh G, Attardi LD. "A healthy tan?", *N Eng J Med* 2007; 356: 2208-2210.
- García López MA, Fernández Peñas P. "Luz ultravioleta e inmunidad de la piel". *Piel* 2006; 21(8): 367-368.
- Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al. *Dermatology*, 2ª ed., Mosby-Elsevier, Amsterdam, 2008, 2035-2041.
- Herman S, Heather D, Rogers HD, Ratner D. "Immunosuppression and squamous cell carcinoma: A focus on solid organ transplant recipients". *SKINmed* 2007; 6: 234-238.
- Butler S, Oliver D, Youker S. "Barriers to skin cancer prevention in organ transplant patients". *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(2): AB105.
- Martin RA, Weinstock MA, Risica PM, Smith K, Rakowski W. "Factors associated with thorough skin self-examination for the early detection of melanoma". *JEADV* 2007; 21(8): 1074-1081.
- Ulrich C. "Prevention and reduction of non-melanoma skin cancer through regular application of sunscreen (SPF 50) in organ transplant recipients". *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(2): 148.
- Moore MM, Geller AC, Zhang Z, Hayes BB, Bergstrom K, Graves JE, Kim A, Martinez JC, Shahabi L, Miller DR, Gilchrist BA. "Skin cancer examination teaching in US medical". *Arch Dermatol* 2006; 142: 439-444.
- Fangchao Ma, Collado-Mesa F, Hu S, Kirsner RS. "Skin cancer awareness and sun protection behaviors in white hispanic and white non-hispanic high school students in Miami, Florida". *Arch Dermatol* 2007; 143: 983-988.
- Pichardo Velázquez P. "Present and future of oncologic dermatology". *DCMQ* 2007; 5(4):186-187.
- Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. "In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions". *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 571-583.
- Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F. "Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the internet". *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 679-693.
- Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. "Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Result of a metanalysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic test". *Arch Dermatol* 2001; 137: 1343-1350.
- Braun RP, Ravinovitz H, Olivieiro M, Kopf A, Saurat JH. "Dermoscopy of pigmented skin lesions". *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 109-121.
- Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M. "Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of ABCD rule of dermoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis". *Arch Dermatol* 1998; 134: 1563-1570.

25. Marks R. "Campaigning for melanoma prevention: a model for a health education program". *JEADV* 2004; 18: 44-47.
26. Poon TS, Barnetson RS, Halliday GM. "Sunlight-induced immunosuppression in humans is initially because of UVB, then UVA, followed by interactive effects". *J Invest Dermatol* 2005; 125: 840-846.
27. Ortone JP. "Photoprotective properties of skin melanine". *Br J Dermatol* 2002; 146: 7-12.
28. Arenas R. Dermatología. *Atlas diagnóstico y tratamiento*, 3ª ed., McGraw-Hill Interamericana, México DF, 2005, 477-479, 502-514.
29. Fernández-Peñas P, García López MÁ. "La radiación solar en el laboratorio de dermatología: importancia de la fuente de luz, los filtros y la espectrometría. Un modelo con cultivo de queratinocitos". *Actas Dermosifiliogr* 2003; 94: 528-534.
30. Cui R, Widlund HR, Feige E *et al.* "Central role of p53 in the suntan response and pathologic hyperpigmentation". *Cell* 2007; 128: 853-864.
31. Bernerd F, Vioux C, Lejeune F, Asselineau D. "The sun protection factor (SPF) inadequately defines broad spectrum photoprotection: demonstration using skin reconstructed in vitro exposed to UVA, UVB or UV-solar simulated radiation". *Eur J Dermatol* 2003; 13 :242-249.