

ORIGINALES

Perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con melanoma cutáneo según el grado de exposición solar de la localización del melanoma

E. Nagore, R. Botella-Estrada, C. Requena, C. Serra-Guillén, A. Martorell, L. Hueso, B. Llombart, O. Sanmartín y C. Guillén

Servicio de Dermatología. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia. España.

Resumen. *Introducción.* Se ha observado que los melanomas tienen un perfil genético similar según el patrón de exposición al sol del área cutánea donde asientan. El objetivo de este estudio ha sido caracterizar desde el punto de vista clínico los pacientes con melanoma según su patrón de exposición al sol: crónico, intermitente y ausencia de exposición.

Material y métodos. Se seleccionaron 789 pacientes con melanoma diagnosticados en nuestro centro de forma consecutiva desde enero del año 2000 a partir de la base de datos de melanoma. Se obtuvieron los datos referentes a las características epidemiológicas, fenotípicas y los antecedentes personales y familiares de cáncer. Se compararon las frecuencias observadas de cada una de las variables estudiadas.

Resultados. Se observó que la mayoría de los pacientes tienen los melanomas en localizaciones expuestas al sol de forma intermitente. Además, estos pacientes tienen más nevos melanocíticos tanto comunes como atípicos y su melanoma se asocia con una elevada frecuencia a un nevus preexistente. Por otra parte, el segundo grupo en número está constituido por el grupo de pacientes con melanomas en áreas cutáneas expuestas al sol de forma crónica que presentaron todas las lesiones (lentigos solares y queratosis actínicas) y antecedentes típicos de esta localización. Finalmente, el grupo de melanomas que se presenta en áreas de piel no expuestas al sol tiene, al igual que el anterior, una edad de diagnóstico mayor y se diagnostican en fases avanzadas de la enfermedad.

Conclusiones. La presencia de un elevado número de pacientes que no sigue ninguno de los patrones mencionados suscita la necesidad de caracterizarlos clínica y biológicamente para conocer vías alternativas de desarrollo de un melanoma, y así poder establecer medidas preventivas adecuadas.

Palabras clave: melanoma, exposición solar, epidemiología.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGIC PROFILE OF MELANOMA PATIENTS ACCORDING TO SUN EXPOSURE OF THE TUMOR SITE

Abstract. *Introduction.* Melanomas arising in areas with comparable levels of sun exposure have been shown to have similar genetic profiles. The aim of this study was to characterize the clinical features of melanoma patients according to the pattern of sun exposure: chronic, intermittent, or none.

Material and methods. From our melanoma database, we selected 789 consecutive patients with melanoma diagnosed in our center since January 2000. Epidemiologic data, phenotype, and personal and family history of cancer were retrieved. The observed frequency of each variable was compared.

Results. Most melanoma patients presented tumors on areas exposed intermittently to sunlight. In addition, these patients presented higher numbers of common and atypical melanocytic *nevi* and the melanoma very frequently arose in a pre-existing *nevus*. The second largest group was formed by patients with tumors on areas chronically exposed to sun and that had all the clinical lesions (solar lentigines and actinic keratoses) and epidemiological characteristics typical of these areas. Finally, patients with melanomas on areas not exposed to sun were older, as occurred in the group with chronic exposure, and the diagnosis was made at more advanced stages of the disease.

Conclusions. There are many patients who did not fit these patterns of melanoma development. Clinical and biological characterization is therefore necessary to determine alternative pathways of development in order to establish specific preventive measures.

Key words: melanoma, sun exposure, epidemiology.

Correspondencia:
Eduardo Nagore.
Servicio de Dermatología.
Fundación Instituto Valenciano de Oncología.
C/ Profesor Beltrán Báguena, 8.
46009 Valencia. España.
eduyame@meditex.es

Este trabajo ha recibido el premio de la Academia Española de Dermatología y Venereología Juan de Azúa 2008.

Introducción

El melanoma es un cáncer con una elevada agresividad que ha mostrado un aumento de la incidencia mundial mayor que el de cualquier otra neoplasia. Aunque inicialmente fue considerado como una entidad homogénea con un mal pronóstico, con el progresivo desarrollo de grupos de investigación en lesiones pigmentadas y de unidades multidisciplinarias de estudio del melanoma se han descrito un cierto número de subtipos con características clínico-patológicas relativamente bien diferenciadas. Estos subtipos se basaron en su inicio en la localización preferente del tumor primario, el grado de exposición solar y la duración del crecimiento intraepidérmico. Así, se han descrito 4 subtipos que constituyen la gran mayoría de los melanomas: el melanoma de extensión superficial (MES), el melanoma nodular (MN), el melanoma sobre lentigo maligno (LMM) y el melanoma lentiginoso acral (MLA)¹. Más recientemente se han descrito diferencias moleculares entre estos subtipos, lo que ha reforzado su existencia como tales. Por ejemplo, los melanomas acrales tienden a tener amplificaciones de diferentes *loci*, alteraciones que pueden incluso detectarse en los melanocitos histológicamente normales de la piel perilesional². Por otra parte, la frecuencia de mutaciones somáticas en BRAF y NRAS es diferente entre los diferentes subtipos³⁻⁵. Sin embargo, en el estudio de Curtin et al⁵ publicado recientemente, se mostró que las alteraciones moleculares están más relacionadas con el tipo y grado de daño actínico presente en la piel donde asienta el melanoma que con el subtipo de melanoma cutáneo.

A partir de este estudio se suscita la necesidad de caracterizar, desde un punto de vista clínico, a los pacientes que presentan melanomas cutáneos según el grado y el tipo de daño actínico recibido en la piel sobre la que se desarrollan.

El objetivo del presente estudio es el de describir y comparar las características clínicas y epidemiológicas que presentan los pacientes con melanoma cutáneo, según el patrón de exposición solar de la piel donde se localiza el tumor.

Pacientes y métodos

Se diseñó un estudio observacional retrospectivo a partir de los datos incluidos en la base de datos de melanoma cutáneo o mucoso del Servicio de Dermatología del Instituto Valenciano de Oncología.

Esta base de datos se diseñó en el año 2000, momento a partir del cual los datos se introdujeron de forma sucesiva tanto para los pacientes recientemente diagnosticados de melanoma, casos incidentes, como para los pacientes con melanoma que acudían para las visitas de seguimiento. En esta base de datos se incluyen un gran número de variables, tanto clínicas como epidemiológicas e histológicas,

que se recogen de forma prospectiva a partir de la anamnesis y la exploración física del paciente en la consulta de Dermatología, realizadas por dermatólogos expertos en el seguimiento de pacientes con melanoma. La base de datos incluye en la actualidad información referida a 1.265 pacientes.

Para el estudio se seleccionaron sólo aquellos pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo o mucoso a partir del 1 de enero de 2000, dado que es el momento en que se inició la base de datos y por ello sólo se seleccionaron pacientes incidentes, en los que los datos se han introducido desde entonces de manera prospectiva. Para el estudio se excluyeron aquellos pacientes con melanoma metastásico de tumor primario desconocido. También se excluyeron aquellos pacientes que tuvieran melanomas múltiples y cuyo primer melanoma hubiera sido diagnosticado previamente a la fecha definida anteriormente.

Se definió como variable independiente el tipo de exposición solar de la localización del melanoma primario (en los casos de melanomas múltiples se consideró la localización del melanoma diagnosticado en primer lugar). Así, la localización se dividió entre «no expuesta» (NE), «expuesta de forma intermitente sólo en el verano» (EI) o «expuesta crónica durante todo el año» (EC). La asignación de la categoría para cada paciente fue determinada por la anamnesis y la información aportada por el paciente. Se prefirió no asumir un grado de exposición predeterminado asociado únicamente a la localización, dado que es un hecho que los hábitos de vestimenta son diferentes en cada persona y, en especial, según el sexo.

Para el análisis comparativo de las características de cada paciente según el patrón de exposición solar se consideraron las siguientes variables:

1. Epidemiológicas: edad al diagnóstico, sexo, motivo del diagnóstico (autoexploración, hallazgo exploratorio, consulta a partir de signos/síntomas, detección en consulta de seguimiento de nevus, consulta por observación de una tercera persona), estadio clínico y la localización del tumor (cabeza/cuello, extremidad superior, tronco, extremidad inferior, mano/pie, mucosas).
2. Fenotipo: fototipo, color del pelo, color de los ojos, número de nevus (< 20, 20-50, 51-100 y > 100), presencia de algún nevus clínicamente atípico⁶, presencia de lentigos solares, presencia de queratosis actínicas, presencia de lentigos solares en el área del melanoma.
3. Factores ambientales: exposición solar crónica laboral (al menos durante 10 años), exposición solar intensa intermitente, número de quemaduras graves a lo largo de toda la vida (definidas como aquellas que producen ampollas o dolor cutáneo de al menos 48 horas y categorizadas en 0, 1-5, 6-10 y > 10), antecedentes de quemaduras en la localización del melanoma (no, sólo leves, al menos una grave).

4. Antecedentes personales y familiares de cáncer: antecedentes personales de cáncer cutáneo de estirpe epitelial (carcinoma basocelular o espinocelular) y de otras neoplasias no cutáneas, antecedentes familiares en primer grado de melanoma u otras neoplasias.
5. Datos histológicos: sólo se incluyó el tipo histológico (LMM, MES, MN, MLA, u otros), el espesor tumoral de Breslow, la presencia de ulceración y la presencia de restos de lesión névica melanocítica preexistente en la pieza tumoral.

Las diferencias entre las distribuciones de cada variable en cada una de las categorías fueron evaluadas mediante la prueba de la Ji cuadrado de Pearson para las variables cualitativas y mediante la prueba de Kruskal-Wallis para las variables cuantitativas. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$. El estudio estadístico se realizó con el paquete estadístico incluido en el programa SPSS, versión 12.0.

Resultados

De los 826 pacientes elegibles, es decir, aquellos atendidos en el hospital como primera visita de melanoma durante el periodo definido, se excluyeron 19 (2,3%) pacientes con melanomas metastásicos de tumor primario desconocido, 3 pacientes con melanomas oculares y 15 pacientes (1,8%) de los que no se disponía el dato del tipo de exposición solar de la localización anatómica del melanoma. La muestra final sobre la que se realizó el estudio estuvo constituida por un grupo de 789 pacientes con melanoma cutáneo o mucoso (95,5% del total de pacientes elegibles). El grupo de pacientes estaba constituido por 408 mujeres (51,7%) y 381 hombres (48,3%), con una edad mediana al diagnóstico de 56 años (intervalo intercuartílico de 42-68 años). La mayoría de los pacientes presentaba una enfermedad localizada en el momento del diagnóstico (84 melanomas *in situ*, 10,6%; 586 melanomas con estadios I y II, 74,3%; 96 pacientes con enfermedad locorregional, 12,2%; y 7 pacientes con metástasis a distancia, 0,9%). La localización predominante fue el tronco (299 pacientes, 37,9%), seguida de la cabeza y el cuello (156 pacientes, 19,8%), las extremidades inferiores (149 pacientes, 18,9%), las áreas acrales (69 pacientes, 8,7%) y las mucosas (10 pacientes, 1,3%). Los pacientes referían, o era manifiestamente evidente, que el melanoma se había desarrollado sobre un área de piel expuesta al sol durante todo el año (EC) en 172 de los casos (21,8%), se encontraba en un área expuesta sólo durante los meses de verano (EI) en 533 casos (67,6%), y estaba en una localización oculta a la radiación solar en 84 casos (NE) (10,6%).

Los resultados que hacen referencia a las diferencias encontradas entre los tres grupos definidos se encuentran detallados en las tablas 1, 2 y 3.

Se encontraron diferencias obvias, estadísticamente significativas respecto a la distribución por localizaciones (la región de cabeza y cuello fue la localización más frecuente en las zonas EC, el tronco en las zonas EI y las acrales en las zonas NE) y el tipo histológico (en las zonas EC se encontró un porcentaje muy elevado de LMM, en las EI el 75% era MES y el mayor porcentaje de MLA se encontró en zonas NE) (tabla 1). Por otra parte, los melanomas en zonas NE mostraron un predominio llamativo de mujeres (64%) frente a zonas EI (54%) y EC (38%). Tanto los melanomas en zonas NE como en EC presentaron una afectación predominante de pacientes de mayor edad (58 y 63% de pacientes mayores de 60 años, respectivamente, frente a sólo un 30% en localización EI, en la que predominaron los pacientes de mediana edad, 40-60 años, con un 41%). No hubo diferencias en cuanto al modo de diagnóstico que fue, en la mayoría de los casos y en las tres categorías, por un signo o síntoma de la lesión.

En relación con las características tumorales, el espesor tumoral fue significativamente mayor en zonas NE (media: 4,0 mm) y, en menor medida, en zonas EC (media: 2,6 mm), que en zonas EI (media: 1,9 mm). Como era de esperar, la presencia de ulceración fue más frecuente en las localizaciones con mayor espesor tumoral y, por ello, estuvo presente en un 53% de zonas NE, un 37% de zonas EC y un 19% de zonas EI. El estadio clínico fue más avanzado en zonas NE, con casi un 20% de pacientes con enfermedad locorregional y un 4% con enfermedad metastásica al diagnóstico, y los melanomas en zonas EC se diagnosticaban en estadio *in situ* en un 19% de los casos. Por otra parte, se encontró un nevus melanocítico preexistente en el 39% de los casos de melanomas en zonas EI, frente al 25% en zonas EC y el 22% en zonas NE. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Respecto al fenotipo de los pacientes (tabla 2), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al fototipo, ni al color del pelo y de los ojos. El número de nevus melanocíticos total fue significativamente mayor en los melanomas en zonas EI, al igual que la presencia de al menos un nevus clínicamente atípico. La presencia de lentigos solares fue mayor en zonas EC (93%), seguido de zonas EI (86%) y de zonas NE (77%). Se encontró también una mayor frecuencia de queratosis actínicas en zonas EC. La presencia de lentigos en el área del melanoma fue especialmente frecuente en los casos en zonas EC (75%) y, en menor medida, en zonas EI (53%). La ausencia de lentigos, como signo clínico de daño actínico, en los melanomas que aparecían en piel EI, se correlacionaba de forma estadísticamente significativa con aquellos casos de este grupo que presentaban un menor número de nevus melanocíticos (tabla 4).

Finalmente, se observó una mayor frecuencia de pacientes con antecedentes de quemaduras solares sobre el área del melanoma y de tabaquismo en el grupo de melanomas

Tabla 1. Características epidemiológicas e histológicas

Características	Localización no expuesta (N = 84)		Localización expuesta de forma intermitente (N = 533)		Localización expuesta de forma crónica (N = 172)		p
	N	%	N	%	N	%	
Sexo							
Hombre	30	35,7	245	46,0	106	61,6	< 0,001
Mujer	54	64,3	288	54,0	66	38,4	
Edad							
< 40 años	9	10,7	152	28,5	18	10,5	< 0,001
40-60 años	26	31,0	220	41,3	46	26,7	
> 60 años	49	58,3	161	30,2	108	62,8	
Localización							
Cabeza/cuello	15	17,9	2	0,4	139	80,8	< 0,001
Extremidad superior	2	2,4	95	17,8	9	5,2	
Tronco	20	23,8	270	50,7	9	5,2	
Extremidad inferior	2	2,4	143	26,8	4	2,3	
Acral	35	41,7	23	4,3	11	6,4	
Mucoso	10	11,9	0	0	0	0	
Motivo de consulta							
Autoexploración	4	5,7	31	6,2	7	4,5	NS
Hallazgo exploratorio	8	11,4	65	13,0	20	13,0	
Signos/síntomas	53	75,7	320	63,9	109	70,8	
Seguimiento de nevus	0	0	37	7,4	5	3,2	
Observación de tercera persona	5	7,1	48	9,6	13	8,4	
Tipo histológico							
LMM	2	2,6	13	2,5	48	29,6	< 0,001
MES	30	38,5	395	75,2	67	41,4	
MN	19	24,4	96	18,3	32	19,8	
MLA	21	26,9	9	1,7	7	4,3	
Otros	6	7,7	12	2,3	8	4,9	
Breslow							
Media (DE)	4,0	3,8	1,9	2,7	2,6	2,8	< 0,001
Ulceración							
No	29	46,8	358	81,0	79	62,7	< 0,001
Sí	33	53,2	84	19,0	47	37,3	
Nevus previo							
No	42	77,8	223	61,3	64	75,3	0,006
Sí	12	22,2	141	38,7	21	24,7	
Estadio							
<i>In situ</i>	4	4,9	48	9,1	32	19,3	< 0,001
Localizado	58	71,6	410	77,9	118	71,1	
Enfermedad locorregional	16	19,8	65	12,4	15	9,0	
Metástasis a distancia	3	3,7	3	0,6	1	0,6	

DE: desviación estándar; LMM: melanoma sobre lentigo maligno; MES: melanoma de extensión superficial; MLA: melanoma lentiginoso acral; MN: melanoma nodular.

localizados en zonas EI y EC respecto a aquellos con melanoma en zonas NE (tabla 3). La mayor frecuencia de pacientes con antecedentes de trabajo expuesto al sol se observó en el grupo EC, seguido del grupo NE, mientras que aquellos que tenían el melanoma en área EI tenían una mayor frecuencia de exposición solar intermitente, con un porcentaje de casi un 97% de los casos frente al 72% y el 78% en áreas NE y EC, respectivamente. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

No se observaron diferencias entre las frecuencias de pacientes con antecedentes personales o familiares de otros cánceres cutáneos y no cutáneos.

Discusión

Previamente a la valoración de los resultados es importante destacar que se han obtenido a partir de unos datos recogi-

Tabla 2. Características fenotípicas

Características	Localización no expuesta (N = 84)		Localización expuesta de forma intermitente (N = 533)		Localización expuesta de forma crónica (N = 172)		p
	N	%	N	%	N	%	
Fototipo							
I-II	29	38,2	179	34,6	68	42,5	NS
III-IV	47	61,8	339	65,4	92	57,5	
Color del pelo							
Oscuro	59	81,9	377	76,9	116	74,4	NS
Rubio	12	16,7	93	19,0	32	20,5	
Pelirrojo	1	1,4	20	4,1	8	5,1	
Color de los ojos							
Marrón/negro	48	64,0	316	63,2	91	57,6	NS
Azul/verde	27	36,0	184	36,8	67	42,4	
Número de nevus							
< 20	45	77,6	274	62,6	97	81,5	0,004
20-50	6	10,3	67	15,3	12	10,1	
51-100	5	8,6	64	14,6	6	5,0	
> 100	2	2,4	33	7,5	4	3,4	
Nevus atípicos							
No	60	87,0	399	78,5	133	90,5	0,002
Sí	9	13,0	109	21,5	14	9,5	
Lentigos solares							
No	14	23,3	68	13,8	11	7,3	0,006
Sí	46	76,7	423	86,2	140	92,7	
Queratosis actínicas							
No	47	88,7	410	91,7	82	69,5	< 0,001
Sí	6	11,3	37	8,3	36	30,5	
Lentigos solares en el área del MM							
No	74	100	226	47,2	38	25,3	< 0,001
Sí	0	0	253	52,8	112	74,7	

NS: no significativo.

dos de forma prospectiva, que no se han manipulado para la realización del estudio, y que proceden de una única institución. Para conseguir este objetivo se incluyeron solo aquellos pacientes que habían sido vistos en el momento del diagnóstico del primer melanoma. Hay que asumir los sesgos de memoria que puedan tener los pacientes para recordar los antecedentes de quemaduras, tanto de forma global como sobre las que se habían producido en el área del melanoma.

Con este estudio se ha podido observar que los grupos de pacientes definidos según el patrón de exposición solar de la piel donde se ha desarrollado el melanoma difieren en muchas características clínicas y epidemiológicas. Este hecho subraya, desde el punto de vista clínico, que no existe una única vía para el desarrollo de un melanoma.

Con anterioridad, se han publicado diferentes trabajos que inciden en que, desde el punto de vista biológico, hay diferentes patrones genéticos en el melanoma⁵, y que

hay evidencias acerca de la posibilidad de que existan al menos dos vías para el desarrollo de un melanoma⁷. En primer lugar, un estímulo crónico de radiación ultravioleta sobre individuos con una mayor sensibilidad al daño actínico (rubios, pelirrojos, fototipos bajos) y que presentan signos de daño actínico crónico y otros tumores cutáneos. En segundo lugar, una predisposición individual a la proliferación de estirpe melanocitaria, pacientes «nevogénicos» en los que la radiación ultravioleta tendría un papel etiopatogénico con menor peso que en la anterior, puesto que actuaría fundamentalmente como iniciador⁷. En estos dos supuestos se asume el hecho, aceptado de una forma general, de que la exposición al sol es un factor causal fundamental⁸⁻¹¹. Sin embargo, estas dos vías explican un gran porcentaje de los melanomas, pero no dan fundamento a otros melanomas que se desarrollan en áreas con poca (plantas de los pies, piel perianal, axilas) o nula (mucosas) exposición ultravioleta que, además, tienen un perfil genético diferente⁵.

Tabla 3. Factores de exposición ambiental y de susceptibilidad individual al cáncer

Características	Localización no expuesta (N = 84)		Localización expuesta de forma intermitente (N = 533)		Localización expuesta de forma crónica (N = 172)		p
	N	%	N	%	N	%	
Quemaduras solares graves							
No	41	56,9	211	42,8	76	50,3	NS
1-5	20	27,8	193	39,1	52	34,4	
6-10	7	9,7	62	12,6	14	9,3	
> 10	4	4	27	5,5	9	6,0	
Quemaduras solares en MM*							
No	58	92,1	106	25,0	49	37,4	< 0,001
Leves	3	4,8	199	46,9	55	42,0	
Graves	2	3,2	119	28,1	27	20,6	
Profesión expuesta al sol							
No	44	72,1	368	84,4	75	56,0	< 0,001
Sí	17	27,9	68	15,6	59	44,0	
Exposición solar intermitente							
No	16	28,1	14	3,3	24	22,2	< 0,001
Sí	41	71,9	407	96,7	84	77,8	
Antecedentes personales de cáncer cutáneo							
No	55	88,7	399	87,5	120	87,6	NS
Sí	7	11,3	57	12,5	17	12,4	
Antecedentes personales de otro cáncer no cutáneo							
No	77	92,8	493	92,7	155	91,7	NS
Sí	6	7,2	39	7,3	14	8,3	
Antecedentes familiares de melanoma							
No	76	96,2	494	95,6	160	98,2	NS
Sí	3	3,8	23	4,4	3	1,8	
Antecedentes familiares de otros cánceres							
No	45	57,7	305	60,3	96	60,0	NS
Sí	33	42,3	201	39,7	64	40,0	

*Quemaduras solares que hubieran afectado a la zona donde se desarrolló el melanoma. NS: no significativo.

Tabla 4. Lentigos en área de MM en relación con el número de nevus en pacientes con MM en área de piel con exposición solar intermedia

N.º de nevus melanocíticos	Lentigos en el área de MM			
	No		Sí	
	N	%	N	%
< 20	140	70,0	128	57,1
21-50	23	11,5	44	19,6
51-100	25	12,5	32	14,3
> 100	12	6,0	20	8,9

En nuestra serie aportamos la caracterización clínica de los tipos de melanoma propuestos y estudiados desde el punto de vista genético⁵ definidos fundamentalmente por el patrón de exposición al sol.

En primer lugar, se pone de manifiesto que la gran mayoría de los melanomas se desarrollan sobre áreas de piel expuestas de forma intermitente a la luz solar (68% de los casos). Recientes metanálisis han demostrado la importancia de esta exposición solar intermitente como factor de riesgo de desarrollar un melanoma¹¹. Estos casos se presentan en pacientes que, en un elevado porcentaje, tienen múltiples nevus comunes y atípicos, y recuerdan haberse quemado la piel donde se ha desarrollado el melanoma. Se trata de melanomas principalmente del tipo extensión superficial, posiblemente desarrollados con un crecimiento lento y un diagnóstico relativamente precoz (presentan un

menor espesor tumoral al diagnóstico) y es posible que se hayan desarrollado a partir de un nevus preexistente. Los melanomas asociados a un nevus han demostrado tener una localización y unos factores de riesgo diferentes de aquellos que se desarrollan *de novo*^{12,13}. El posible vínculo entre los *nevi* y los melanomas puede estar en el patrón similar de mutaciones en BRAF que presentan ambas lesiones, en el caso de los melanomas cuando asientan sobre piel expuesta de forma intermitente¹⁴. Sin embargo, hasta en un 47% de los casos no se observaban lentigos solares, es decir, signos clínicos de daño actínico, en el área cutánea donde se desarrolló el melanoma. Esto se asociaba principalmente a los melanomas que aparecían en este tipo de piel, pero que tenían un menor número de nevus, lo que suscita la posibilidad de otra vía de desarrollo de un melanoma, ni nevogénica ni marcada por un alto grado de exposición solar.

En segundo lugar, existe un grupo de melanomas que se presentan en áreas de piel expuestas de forma crónica. En estos pacientes, con una mayor edad al diagnóstico del melanoma, se observaban múltiples signos de daño actínico crónico (lentigos, queratosis actínicas), tenían predominantemente pocos *nevi* y tenían una historia personal de exposición solar crónica profesional con quemaduras solares en el área del melanoma y, aunque no alcanzó significación estadística, eran pacientes con mayor prevalencia de fototipos bajos y una frecuencia llamativamente baja de antecedentes familiares de melanoma. Este perfil coincide con el propuesto por Whiteman et al como una de las vías divergentes de desarrollo de un melanoma^{7,15}.

Finalmente, hemos caracterizado a los pacientes con melanomas localizados en áreas donde el sol no da o, al menos, si da, lo hace en una muy baja cantidad. De hecho, hasta el 92% de estos pacientes no recordaba haberse quemado nunca sobre el área del melanoma. Se trata de un grupo de pacientes con predominio femenino, con edad mayor de 60 años, que tiene un elevado porcentaje de melanoma lentiginoso acral, que se diagnostican tarde, y que no parece tener una alta carga de predisposición al cáncer, ni de susceptibilidad al sol, ni de facilidad nevogénica. Pese a que el grupo pueda parecer en gran medida heterogéneo (mucoso, planta de los pies, etc.), el perfil de expresión genética ha sido caracterizado previamente como similar⁵.

En conclusión, aunque parece que hay algunas vías de desarrollo de un melanoma bastante bien definidas, existen otras posibles vías que requieren estudios adicionales para que sean caracterizadas desde el punto de vista genético y clínico.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Crowson AN, Magro CM, Barnhill RL, Mihm MC Jr. Pathology. En: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ, editors. Cutaneous melanoma. 4th ed. St. Louis, Missouri: Quality Medical Publishing, Inc.; 2003. p. 171-208.
2. Bastian BC, Kashani-Sabet M, Hamm H, Godfrey T, Moore DH 2nd, Bröcker EB, et al. Gene amplifications characterize acral melanoma and permit the detection of occult tumor cells in the surrounding skin. *Cancer Res.* 2000;60:1968-73.
3. Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, Jain AN, Busam K, Kageshita T, et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1878-90.
4. Cohen Y, Rosenbaum E, Begum S, Goldenberg D, Esche C, Lavie O, et al. Exon 15 BRAF mutations are uncommon in melanomas arising in nonsun-exposed sites. *Clin Cancer Res.* 2004;10:3444-7.
5. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med.* 2005;353:2135-47.
6. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer.* 2005;41:28-44.
7. 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.
8. Marks R. Epidemiology of melanoma. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25:459-63.
9. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control.* 2001;12:69-82.
10. Rodenas JM, Delgado-Rodríguez 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.
11. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer.* 2005;41:45-60.
12. Carli P, Massi D, Santucci M, Biggeri A, Giannotti B. Cutaneous melanoma histologically associated with a nevus and melanoma de novo have a different profile of risk: results from a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:549-57.
13. Marks R, Dorevitch AP, Mason G. Do all melanomas come from «moles»? A study of the histological association between melanocytic naevi and melanoma. *Australas J Dermatol.* 1990;31:77-80.
14. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, Yudt LM, Stark M, Robbins CM, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet.* 2003;33:19-20.
15. Whiteman DC, Parsons PG, Green AC. p53 expression and risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study. *Int J Cancer.* 1998;77:843-8.