

Actualización en Melanoma Incidencia, Desarrollo, Aspectos Biológicos y Reporte de Caso Clínico

Dr. Gerson Saúl Espinoza Vera.*

Dra. María Mercedes Poveda Ayora **

* Médico Internista.

** Médico Internista y Jefe de Residentes

Abstracto

El melanoma maligno es una neoplasia originada en los melanocitos que derivan de la cresta neural. La mayoría de estos tumores se desarrollan en la piel en la que los melanocitos se asientan, principalmente a nivel epidérmico y ocasionalmente en la dermis. El incremento en la incidencia del melanoma maligno en los últimos años y su estrecha relación con los factores individuales y ambientales, así como la importancia de un diagnóstico precoz, son datos que justifican la enorme trascendencia de este tumor. Su desarrollo en el órgano más accesible a la exploración y la facilidad con la que en la mayor parte de los casos se puede diagnosticar, junto a una mayor sensibilización de la población, han contribuido a que cada vez se traten más melanomas en fases iniciales, cuando la mayoría de ellos son curables. Sin embargo, cuando la enfermedad se disemina, la mayoría de los pacientes fallecen en un plazo corto de tiempo. Por todo ello, las medidas de prevención primarias y secundarias son muy importantes para reducir estas cifras negativas en la actualidad. Simultáneamente, un mejor conocimiento biológico de esta neoplasia, junto al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, permitirán avanzar más rápido en el control del melanoma cutáneo.

Palabras Claves: melanoma, neoplasia, melanocitos, neural, epidermis, dermis, sensibilización, diseminación, inmune,

INCIDENCIA

El melanoma es una de las neoplasias que ha experimentado un incremento más espectacular habiendo triplicado su incidencia en los últimos 40 años. Si en 1975 representaba el 1% de los tumores malignos, hoy en día este porcentaje asciende al 3%, y se estima que en Occidente su incidencia aumenta a un ritmo de un 4% por año ¹. Las tasas de incidencia y mortalidad del melanoma se incrementan en los individuos de raza blanca con más rapidez que en cualquier otra forma de cáncer, excepción hecha al cáncer de pulmón en mujeres de algunos países ². En los años 80 se consideraba que el riesgo anual de un ciudadano norteamericano de desarrollar melanoma a lo largo de su vida era de 1/87, y otros estudios predicen que uno de cada 75 nacidos en el año 2000 desarrollará un melanoma a lo largo de su vida ³. En Queensland (Australia), la ciudad del mundo con

Abstracto

The malignant melanoma is a neoplasia originated in the melanocytes that derive from the neural crest. Most of these tumors develop in the skin in which the melanocytes settle, mainly at epidermic levels and occasionally at dermis. Increasing numbers in the incidence of the malignant melanoma in the last years and their narrow relationship with individual and environmental factors, as well as the importance of an earlier diagnosis, are data that justify the enormous importance of this tumor. The development in the most accessible organ for exploration and the easiness in which it can be diagnosed, together with a bigger population sensibilization, have contributed that every time more melanomas are diagnosed at initial phases, when most of them are curable. However, when the illness is disseminated most of the patients die in a short term of time. Meanwhile, primary and secondary measures for prevention are very important to reduce these negative numbers in the current moment. Simultaneously, a better biological knowledge of this neoplasia, together with the development of new therapeutic strategies, will allow to advance faster in the control of the cutaneous melanoma.

Key Words: Melanoma, neoplasia, melanocytes, neural, epidermis, dermis, sensibilization, dissemination, immune, metastatic, apoptosis, protease.

una mayor incidencia de melanoma, la tasa de incidencia era de 16,4 casos por 100.000 habitantes en 1965, elevándose hasta 32,7 en 1977 y a 49,3 en 1987 ⁴. En Europa la incidencia se duplica cada 10 a 20 años ⁵ y, concretamente en España, la incidencia actual se mantiene entre 1,7 a 2,5 por 100.000 habitantes para varones, y desde 2 a 3,2 por 100.000 habitantes en mujeres, multiplicándose por cuatro en relación con la década pasada. ⁵

El melanoma se presenta en adultos de todos los grupos de edad con una incidencia máxima entre los 40 y 60 años y, en general, afecta a ambos sexos de forma similar, aunque algunas series defienden una mayor incidencia en la mujer ⁶. En cuanto a la localización anatómica existe un predominio en extremidades inferiores en mujeres, y tronco y extremidades superiores en varones. Sin embargo, el mayor incremento de incidencia tanto en hombres como en mujeres ocurre en el tronco. A diferencia de muchos tumores, cuya frecuencia disminuye en los grupos de edad avanzada, las tasas de incidencia en melanoma siguen aumentando con la edad, aunque en las mujeres este incremento es menor que en los varones. También se aprecia una incidencia creciente en edades más tempranas, y para algunos autores la edad media de presentación se situará entre los 30 y 35 años en la primera década del 2000 ⁷. A pesar de esta elevación general

Correspondencia y separatas:

Dra. María Mercedes Poveda
Servicio de Medicina Interna
Jefe Residentes \ ION-SOLCA
Av. Pedro Menéndez Gilbert (junto a la Atarazana)
Guayaquil-Ecuador

© Los derechos de autor de los artículos de la revista *Oncología* pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA.
Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador



en la incidencia del melanoma, la mortalidad tiende a estabilizarse. En 1950 la mortalidad por melanoma se situaba en torno al 50%, mientras que hoy en día más del 50% de los melanomas extirpados presentan un índice de Breslow inferior a 0,76 mm y la mortalidad se sitúa entre el 10 y el 20% ⁸. Así, mientras la incidencia anual aumenta en muchas zonas alrededor del 6%, la mortalidad sólo lo hace sobre el 2%. Estos datos han sido atribuidos en parte al diagnóstico más precoz por el gran número de campañas de prevención y, en definitiva, a mayor sensibilización de la población. Sin embargo, algunos autores ⁹ discrepan con la teoría anterior, y sugieren la posibilidad de que muchos de esos melanomas detectados en fase de crecimiento radial, sean lesiones de pequeño grosor, autolimitadas con un comportamiento biológico benigno, y que habitualmente presentan una escasa capacidad de progresar hacia un fenotipo metastatizante. El que la incidencia de melanomas gruesos no haya remitido, a pesar de extirpar melanomas finos en poblaciones estrechamente vigiladas, apoya esta interpretación. En cualquier caso, hoy en día ante la mínima sospecha de un melanoma maligno la actitud racional terapéutica es la extirpación quirúrgica.

FACTORES DE RIESGO

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

Respecto a los factores individuales vamos a considerar la predisposición genética hereditaria y el papel precursor de las lesiones pigmentadas.

Un 5-10% de los pacientes que sufren melanomas tienen antecedentes familiares de esta enfermedad. Parece que existen al menos 4 genes implicados en la aparición de melanomas familiares ¹⁰. Los aspectos moleculares de dos de ellos (el CDKN2A, un gen supresor tumoral que codifica la proteína p16, y el CDK4, un oncogen dominante) localizados en los cromosomas 9p21 y 12q14 respectivamente, han sido definidos. También se ha demostrado que genes todavía sin identificar, localizados en los cromosomas 1p36 (el primero que se demostró asociado a nevus displásicos) y en 9p21 (el último encontrado, asociado además de melanomas a tumores gliales primarios) están implicados en la herencia del melanoma. En resumen, aunque se pueden encontrar alteraciones en varios genes y en su expresión, sólo un gen supresor el p16, aparece alterado constantemente en la mayoría de estudios, presentando mutaciones y deleciones, tanto en melanomas esporádicos como familiares ¹¹.

Los nevus melanocíticos congénitos son aquéllos presentes en el momento del nacimiento o que aparecen en las primeras semanas de vida. Hoy en día no existe duda en relación a la capacidad de malignización de los nevus melanocíticos congénitos gigantes (mayores de 20 cm), y también algunos autores ¹² consideran los nevus melanocíticos congénitos medianos o pequeños como potenciales precursores de melanoma. Hasta la fecha no se ha logrado un consenso claro respecto a la actitud terapéutica en estos pacientes.

Respecto a los nevus melanocíticos adquiridos, su cantidad se

relaciona con el fototipo cutáneo y la exposición solar en la infancia y adolescencia, influyendo de forma notable el número de quemaduras solares sufridas en los primeros años de vida. La presencia de un elevado número de nevus melanocíticos adquiridos se considera factor de riesgo elevado y, para algunos autores, representa el factor de riesgo más importante para desarrollar un melanoma ¹³. La presencia de efélides tiene un significado similar: cuanto mayor número de lesiones, mayor riesgo -entre 2,6 y 20 veces- de desarrollar un melanoma ¹⁴. Además, las personas más pecosas tienden a presentar más nevus, y es posible que la exposición solar afecte al desarrollo de ambos.

La aparición de nevus está regulada por factores genéticos correlacionados con marcadores fenotípicos, y promovida por la exposición solar. Se ha observado que existe un exceso de nevus melanocíticos en los pacientes trasplantados renales e inmunodeprimidos en general ¹⁵. Todos los melanomas aparecidos en el grupo de los trasplantes renales tienen su origen en nevus previos, mientras que sólo uno de cada 5 melanomas procede de un nevus en los pacientes inmunocompetentes. Por esta causa, se ha sugerido que un estado inmunológico adecuado previene el incremento de melanomas derivados de nevus ¹⁶.

Los nevus displásicos están estrechamente relacionados con el melanoma. Estos nevus fueron originalmente descritos como lesiones pigmentadas, clínicamente atípicas, en familias que tenían dos o más miembros con melanoma ¹⁷. El diagnóstico de nevus displásico requiere atipia arquitectural (patrón de proliferación melanocítica lentiginosa) y atipia citológica, asociada a fibrosis a nivel de la dermis superficial. Clínicamente son lesiones pigmentadas adquiridas que aparecen en edad prepuberal o en la adolescencia, habitualmente de un diámetro que oscila entre 5 y 12 mm. Siempre presentan un componente macular y habitualmente en el centro destaca un elemento papuloso. El color es variable, desde rosado a marrón oscuro, y los bordes suelen ser levemente irregulares. La presencia de nevus displásicos en 2 ó más miembros de una familia es considerado como "síndrome del nevus displásico" ¹⁷. Los pacientes que presentan este síndrome tienen un riesgo 5 a 10 veces mayor de padecer melanoma; y aquéllos que además tienen en la familia 2 ó más miembros con melanoma, desarrollarán un melanoma casi con un 100% de probabilidad, comparado con el riesgo de la población general estimado en un 0,7% ¹⁸.

Por otra parte, se acepta la existencia de un fototipo cutáneo especial asociado a una mayor predisposición de padecer melanoma; correspondería a personas que toleran mal el sol, se queman con facilidad y se broncean con dificultad. La incidencia de melanoma guarda relación con los fototipos bajos (fototipos I y II en la clasificación de los tipos de piel según su reactividad a la exposición solar) ¹⁹ que presentan una piel muy sensible, se queman prácticamente siempre que se exponen a la radiación solar y nunca o mínimamente se pigmentan. Fenotípicamente se trata de pacientes caucásicos de piel blanca, ojos claros y pelo rubio o pelirrojo, que tienen un riesgo 12 veces superior de padecer un melanoma, respecto a individuos de piel morena, ojos marrones y pelo castaño o negro ²⁰. Esta sensibilidad frente al sol se considera uno de los factores del huésped más



estrechamente relacionados con el riesgo de padecer melanoma. Aunque durante años han existido controversias, hoy en día se considera que la administración de anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva no incrementa el riesgo de melanoma ¹. Algunos autores han informado riesgos relativos incrementados de 2 a 3 veces, sobre todo en lo que respecta al riesgo de diseminación del melanoma superficial ², sin embargo, en otros estudios se encontraron sólo efectos mínimos.

Respecto a los factores ambientales, la radiación ultravioleta (RUV) es considerada hasta la fecha como el principal factor desencadenante conocido para el desarrollo de melanomas en una población genéticamente predispuesta. La primera asociación entre la exposición solar y la aparición de melanoma fue demostrada en un estudio realizado en Australia en 1956, donde se observó un incremento de mortalidad por melanoma al descender la latitud ³. Esto en cambio no ocurre en Europa donde las incidencias más altas ocurren al norte con respecto a los países mediterráneos. El melanoma es más frecuente en los grupos socio-económicos altos, lo cual se ha intentado justificar por una posible relación con la exposición solar durante la práctica de actividades recreativas ⁴; incluso dentro de esta clase social, el melanoma maligno es más común en trabajadores a cubierto que en los que trabajan al aire libre. Así algunos estudios sugieren que la exposición solar esporádica en relación con actividades lúdico-recreativas y veraniegas conlleva un riesgo aumentado de melanoma, mientras que la exposición continua puede proteger para el desarrollo del melanoma ⁵. En cambio, un estudio reciente realizado por un grupo español, demuestra que la exposición solar continua, por razones laborales o de lugar de residencia, es un factor que eleva al doble el riesgo de padecer un melanoma ⁶. Se considera que existen ciertas variaciones en la incidencia de los distintos tipos clínicos de melanoma en relación con el fenotipo y hábitos del paciente ⁶. Así el melanoma de extensión superficial está asociado con un modelo de exposición solar intermitente y una elevada asociación con nevus ⁷; mientras que el lentigo maligno melanoma ocurre en los pacientes ancianos asociado a modelos de exposición solar continuada y escasamente a nevus previos ⁸. El melanoma nodular en estos aspectos posee características intermedias entre el melanoma de extensión superficial y el lentigo maligno melanoma. El melanoma lentiginoso acral se localiza en zonas con una capa gruesa de queratina como las palmas y plantas, siendo la única forma de melanoma que ocurre igual en todas las razas y no presenta una asociación manifiesta con nevus ni con la exposición al sol. Existe una teoría que defiende la susceptibilidad de las células pigmentadas, dependiendo de su localización, para la transformación maligna ⁹. Esta teoría demuestra que la mayor parte de los melanomas que tienen un componente névico ocurren en localizaciones que no están expuestas habitualmente a la luz solar, como puede ser la espalda, donde pequeñas dosis de radiación ultravioleta pueden transformarlos, mientras que en otras zonas con melanocitos "más estables" como por ejemplo la cara, son necesarias dosis mucho mayores de reacción ultravioleta para su malignización.

Los individuos que se queman fácilmente con la exposición solar y se broncean pobremente, parecen tener un elevado riesgo

de melanoma maligno ⁹. Si dividimos, según el criterio anterior, la población en "resistente al sol" y "sensible al sol" encontramos un incremento en el riesgo de padecer un melanoma casi 7 veces mayor entre la población "sensible al sol" que ha tomado el sol entre los 15 y los 20 años. Sin embargo, esta circunstancia puede tener el efecto contrario, y ser protectora entre la población "resistente al sol", probablemente debido a la obtención de un bronceado fotoprotector ¹⁴.

También la exposición solar durante la infancia y adolescencia parece tener una importante influencia en el riesgo de padecer un melanoma ⁹. Un estudio que valora la incidencia de melanoma entre nativos australianos e inmigrantes, llega a la conclusión que aquellos inmigrantes que llegaron a Australia antes de los 10 años tienen la misma incidencia de melanoma que los nativos, y conforme la inmigración es a una edad más tardía, esa incidencia disminuye claramente ¹¹. Otro estudio demuestra que la asociación de 5 ó más quemaduras solares severas antes de los 15 años, aumenta la incidencia de melanoma 2,7 veces, no siendo significativo cuando las quemaduras se producen posteriormente a los 15 años ¹². El bronceado se considera una defensa de la piel frente a una agresión externa, que molecularmente se traduce en un daño del ADN y en su proceso de reparación. En la carcinogénesis cutánea por RUV parecen influir tres niveles: en primer lugar, daño celular que clínicamente se traduce en melanogénesis, luego fallos en la reparación del ADN, y por último, depresión inmunológica que puede originar una pérdida de la inmunovigilancia ¹³. El espectro de la radiación ultravioleta A (320-340 nm) y radiación ultravioleta B (290-320 nm) además de producir mutaciones en el ADN sobre las células epidérmicas, impide su reparación por cambios oxidativos y favorece la inmunosupresión, por lo que se cumplen muchos de los requisitos necesarios para el desarrollo tumoral ¹⁴. Trabajos realizados en la década de los 70 demuestran un aumento de la incidencia de melanoma maligno tanto en áreas de piel expuestas como no expuestas a la RUV. Estos autores sugieren la existencia de una sustancia activada o liberada por los melanocitos expuestos a la luz solar que también podría actuar sobre los melanocitos de zonas cubiertas. Hoy en día se considera que esta sustancia es la hormona estimulante de melanocitos-alfa ¹⁵. De esta manera se puede considerar ridícula la costumbre extendida de fotoprotger exclusivamente aquellas porciones de piel con lesiones pigmentadas, creyendo que de esta manera desaparece el riesgo de posible malignización, mientras que el resto de la superficie corporal recibe dosis altas de RUV.

De todo lo anterior se deduce que en pacientes con un fototipo I-III con una susceptibilidad especial (se queman con facilidad y se broncean con dificultad), las exposiciones solares intensas y puntuales (periodos vacacionales cortos intensamente aprovechados, "atracones solares"...) y los antecedentes de quemaduras en la infancia, son los mayores factores de riesgo para el desarrollo de un melanoma.

CLÍNICA

Desde un punto de vista clínico es improbable que una lesión

pigmentada sea un melanoma cuando es circunscrita, simétrica, con bordes regulares y bien definidos, mide menos de 7 mm, su color es uniforme y no ha presentado cambios recientes. Al contrario, la presencia de Asimetría (A), Bordes irregulares (B), Coloración heterocrómica (C) y un Diámetro superior a 6 mm (D) debe ponernos en guardia. Dentro de esta conocida regla mnemotécnica del ABCD del melanoma también se incluyen la de Elevación (E) de la lesión y cambios sintomáticos. La microscopía de epiluminiscencia o dermatoscopia (técnica diagnóstica no invasiva que permite el acceso visual a una parte de las estructuras subepidérmicas "in vivo"), con unos criterios bien definidos, puede contribuir a mejorar la precisión del diagnóstico clínico en lesiones pigmentadas dudosas.

Basándonos en el patrón de crecimiento, los trabajos de Clark¹⁶ y McGovern¹⁷ sentaron las bases para la clasificación actual, que contempla cuatro formas clínico-patológicas de melanoma: melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma sobre léntigo maligno y melanoma lentiginoso acral.

Aparte del melanoma nodular, que habitualmente desde el principio presenta una fase de crecimiento vertical, en los otros tres tipos, inicialmente el desarrollo se produce centrífugamente (fase de crecimiento radial) interesando sólo la epidermis. Posteriormente, puede comenzar la fase de crecimiento vertical que hace que las células tumorales invadan progresivamente la dermis y/o el tejido subyacente. Este crecimiento se mide histológicamente por los índices de Clark y Breslow respectivamente, según la afectación de las distintas capas de la piel o su grosor en milímetros. Mientras que en la fase de crecimiento radial el tratamiento quirúrgico adecuado habitualmente es curativo, en la fase de crecimiento vertical existe la posibilidad de metástasis locales, vía linfática o hemática, que disminuyen enormemente el porcentaje de curaciones.

Melanoma de extensión superficial

Se trata de la variedad más común, suponiendo alrededor del 70% de los melanomas cutáneos¹⁸. Se cree que hasta un 40% de estas lesiones tendrían su origen en la transformación maligna de nevus displásicos, siendo el origen del 60% restante la transformación maligna directa de melanocitos epidérmicos. Aunque el melanoma de extensión superficial puede desarrollarse en cualquier localización, sus zonas preferentes son las piernas en las mujeres y la espalda en los varones. Clínicamente se caracteriza en su fase inicial por una lesión con pigmentación heterogénea que oscila entre un marrón negruzco y un gris azulado y, en ocasiones, áreas blanquecinas en el seno de la lesión que representan áreas de regresión, produciendo el aspecto de varias lesiones melánicas adyacentes independientes. Habitualmente los bordes son irregulares (Fig. 1).



Figura 1. Melanoma de extensión superficial en región torácica. Además de la asimetría se aprecian áreas acrómicas de regresión.

A medida que se desarrolla la fase de crecimiento vertical se forman uno o más nódulos que pueden erosionarse y sangrar posteriormente (Fig. 2).



Figura 2. Melanoma en hueco poplíteo. Se observa un nódulo emergente sobre una lesión pigmentada heterocrómica, de bordes irregulares.

El melanoma de extensión superficial es la forma clínica predominante que ocurre en familiares directos de pacientes previamente diagnosticados de melanoma maligno. Entre los factores etiológicos se considera más importante una exposición solar episódica o vacacional que una exposición continua u ocupacional.

Melanoma nodular

Supone el 10-15% de los melanomas malignos, siendo por su frecuencia la segunda forma clínica¹⁸. Habitualmente se trata de un tumor maligno de melanocitos epidérmicos, que aparece "de novo" sobre una piel clínicamente normal sin fase de crecimiento radial preexistente, aunque también puede asociarse a nevus previos¹⁹. Macroscópicamente son lesiones pápulo-nodulares, polipoides, a veces pediculadas y ulceradas (Fig. 3).



Figura 3. Melanoma nodular en la espalda. Destaca la asimetría y una pequeña lesión satélite adyacente.

Melanoma léntigo maligno

Se ha discutido si esta variante polipoide del melanoma nodular representa un subtipo con un peor pronóstico, aunque hoy en día se interpreta que su agresividad viene dada exclusivamente por un mayor espesor tumoral. El melanoma nodular se localiza en cualquier lugar anatómico, aunque es más frecuente a nivel de tronco. Es la forma de melanoma con mayor riesgo de metastatizar.

El melanoma sobre léntigo maligno es un trastorno producido en superficies expuestas al sol, que afecta típicamente a personas en la 7ª u 8ª décadas de la vida. También se denomina léntigo de Hutchinson en honor a su primer mentor⁴. Histológicamente se caracteriza por un incremento en el número de melanocitos



atípicos en la capa basal epidérmica. La fase de crecimiento radial de esta neoplasia se caracteriza por su larga duración, de 5 a 15 años, o incluso más. Típicamente se inicia como una lesión maculosa pigmentada, heterocrómica, con frecuentes áreas de coloración más tenue, e incluso zonas acrómicas que corresponden a zonas de regresión (Fig. 4).



Figura 4. Melanoma sobre léntigo maligno a nivel facial. Se aprecia una lesión nodular costrosa correspondiente a una fase de crecimiento vertical.

El riesgo de transformación de un léntigo maligno en un melanoma es muy variable y, según las series, oscila entre un 2,2 hasta un 30% ¹¹. Una vez que se ha desarrollado la fase de crecimiento vertical, el pronóstico no es diferente al de los otros tipos de melanoma cutáneo y está condicionado por el espesor tumoral.

Melanoma lentiginoso acral

Es particularmente frecuente en las razas negras y asiática, mientras que en la raza blanca representa menos del 5% de todos los melanomas. El melanoma lentiginoso acral tiene una menor asociación que otros tipos de melanoma respecto a nevus displásicos y exposición solar crónica o quemaduras solares, desconociéndose el papel de otros posibles agentes etiológicos. Las localizaciones más frecuentes son los dedos del pie (Fig. 5), seguidos por la región palmar de las manos. El melanoma subungueal -considerado como una variante del melanoma lentiginoso acral- es más frecuente en personas de la 6ª y 7ª décadas de la vida sin predominio de sexos y hasta un 75% de las presentaciones son en el dedo pulgar de la mano y primer dedo del pie ⁸. Inicialmente se manifiesta como una lesión hiperpigmentada a nivel del lecho ungueal, sobre todo en su porción proximal y, posteriormente, además de bandas de hiperpigmentación a nivel de la lámina ungueal (melanoniquia estriada), puede desarrollarse distrofia ungueal con rotura y presencia de masas exofíticas vegetantes. La pigmentación de la piel circundante a la uña y la cutícula se denomina signo de Hutchinson y permite diferenciar al melanoma del hematoma subungueal. Aunque se ha postulado que su mayor agresividad vendría dada por una fase de crecimiento radial más corta que en el léntigo maligno melanoma o en el melanoma de extensión superficial, es posible que ésta se infravalore por la dificultad de visualización de algunos de estos tumores y el retraso en el diagnóstico.



Figura 5. Melanoma lentiginoso acral en una localización típica. Son característicos los bordes difusos y la lesión ulcerada central.

BIOLOGÍA DEL MELANOMA

La biología del melanoma es un tema apasionante por su variabilidad y dependencia inmunológica, que puede explicar por qué algunos tumores permanecen estables o silentes durante años; por qué otros presentan a partir de un determinado momento una agresividad desmesurada; o también, por qué tumores en principio con un pronóstico infausto en base a sus índices de Clark y Breslow, no dan nunca problemas, y en cambio otros con muy buen pronóstico inicial sí los desarrollan. Es posible, que el mejor conocimiento del comportamiento biológico del melanoma, además de influir en el pronóstico, pueda modificar en el futuro criterios terapéuticos tan claros como ahora existen respecto a la lesión primaria ¹². Baste como botón de muestra una pregunta de la práctica clínica diaria: ¿Hasta qué punto tenemos que considerar los criterios quirúrgicos actuales ante un melanoma evidente, despreciando esa sabiduría popular que tantas veces hemos oído en la consulta - y frente a la que hoy en día nos revelamos con nuestro "cientifismo ciego"-? : "doctor, no me quite ese lunar que lo tengo de toda la vida, y a fulanita se lo quitaron y se le hizo malo". Ante estos pacientes, sonreímos, y les convencemos de lo contrario, cuando internamente a veces ni nosotros mismos lo estamos; sobre todo, cuando sabemos - porque así se ha demostrado en animales de experimentación- que es posible la existencia de micrometástasis a distancia del tumor primario, cuyo crecimiento es inhibido o controlado precisamente por ese tumor primario, y que la exéresis del tumor primario puede acelerar el crecimiento de esas metástasis ¹³. En cualquier caso estos hechos no dejan de ser una hipótesis compleja, todavía por confirmar, que no debe alterar nuestra actitud terapéutica.

¿Qué es lo que hace que un nevus displásico o un melanoma in situ permanezca invariable toda la vida?, ¿qué factores influyen para que se active y prolifere?, ¿qué factores influyen para el desarrollo de un crecimiento vertical, para que un melanoma se haga invasor y metastásico?, ¿por qué algunos no se transforman nunca?

Está claro que el melanoma maligno en su progresión expresa moléculas que contribuyen a facilitar un crecimiento local y a

distancia, modificando la matriz tisular o induciendo alteraciones vasculares, pero también suprimiendo la respuesta efectora del sistema inmune. El punto crítico en la evolución de un melanoma es la transición de la fase de crecimiento radial (melanocitos localizados sólo en la epidermis) a la fase de crecimiento vertical (proliferación dérmica e invasión), pues se considera que en esta fase las células han adquirido capacidad metastatizante. Parece evidente que además de las alteraciones genéticas específicas predisponentes, resulta esencial la vigilancia que ejerce el sistema inmune sobre las células tumorales del melanoma para controlar las neoplasias incipientes. La transformación con capacidad metastásica, podría ser consecuencia de las argucias que esas células desarrollan para escaparse del control inmunológico.

Muchas observaciones clínicas e histológicas sugieren una interacción entre el sistema inmune del huésped y el melanoma maligno. De todos los tumores, el melanoma es el que tiene el mayor índice de regresión espontánea total, y se aprecia regresión parcial en el 13% de los casos ¹⁴. También la presencia del fenómeno del halo nevus, los infiltrados inflamatorios linfocitarios densos en algunos melanomas, las diferencias pronósticas en aquellos pacientes con melanoma que desarrollan vitiligo, etc. reflejan la interacción entre melanoma y sistema inmune. Hoy en día se acepta que la respuesta celular normal, mediada por linfocitos T, es la principal implicada en la destrucción de los tumores ya establecidos ¹⁵. Sin embargo es posible que en las etapas iniciales de la diseminación metastásica (diseminación linfática, sanguínea y establecimiento de depósitos tumorales a distancia), los anticuerpos anti-células tumorales puedan ejercer un papel esterilizador, esencial para evitar esa diseminación.

ESCAPE INMUNOLÓGICO DEL MELANOMA

El desarrollo de una neoplasia en presencia de un sistema inmune puede explicarse por tres mecanismos patogénicos no mutuamente excluyentes. Primero, que exista un déficit inmunológico absoluto o relativo previo al desarrollo de la neoplasia, que la favorezca; segundo, que ese déficit sea inducido por la neoplasia; y tercero, que el tumor genere o produzca clones celulares con menor o nula inmunogenicidad debido a la falta de expresión de antígenos tumorales. A continuación se exponen brevemente varios puntos, citando las principales características que favorecen el escape de las células de melanoma del control inmunológico del huésped.

Alteraciones en la respuesta celular normal

La respuesta celular normal mediada por linfocitos citotóxicos (linfocitos T, células killer y células natural killer) constituye la piedra angular en la respuesta antitumoral del sistema inmune. Cuando el reconocimiento o la presentación antigénica es defectuosa, y cuando predomina un fenotipo de respuesta inmunosupresora, se producen déficits importantes en el sistema de defensa que favorecen el escape inmunológico del melanoma.

Reconocimiento antigénico defectuoso o presentación anómala

Por una parte, los linfocitos T citotóxicos están restringidos por las moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y lisan directamente las células neoplásicas. La pérdida o alteración en las células tumorales de las moléculas de clase I puede evitar la lisis por los linfocitos T citotóxicos. Por otra parte, la unión de un linfocito T al antígeno presentado por el HLA de clase II en la célula presentadora (interacción receptor de la célula T- MCH-II-antígeno), sólo induce una respuesta inmune potente si la célula presentadora expresa en su superficie una segunda señal, una molécula coestimuladora (interacción B7-CD28, ICAM-1-LFA-1, etc).

Las células presentadoras de antígenos "profesionales" (las células dendríticas) expresan estas moléculas que ejercen de segunda señal. En cambio si el antígeno es presentado al sistema inmune por células presentadoras "no profesionales" -como por ejemplo las células tumorales- lo que se induce es anergia antígeno-específica, falta de respuesta inmune ¹⁶.

Un mecanismo de escape de las células tumorales puede ser la pérdida de moléculas de adhesión no antígeno específicas, como por ejemplo ICAM-1, en algunos melanomas. También se ha comprobado un déficit en la expresión de B7 en células de melanoma, tanto en líneas celulares como en tumores establecidos ¹⁷. De todas formas, estos datos merecen ser confirmados, ya que precisamente la expresión de ICAM-1 en los casos de melanoma maligno conlleva mal pronóstico. Así, la ICAM-1 es expresada significativamente en mayor proporción en melanomas que en nevus pigmentocelulares; existe relación entre el nivel de expresión de ICAM-1 y el grosor tumoral; y también, los niveles séricos solubles de ICAM-1 se encuentran elevados en pacientes con melanoma, correlacionándose directamente con el estadio tumoral e inversamente con la supervivencia en los estadios II y III ^{18,19}.

La interleucina-10 (IL-10), además de ser un factor de crecimiento autocrino para células de melanoma, y ejercer una acción inmunosupresora que más adelante se comenta, disminuye la expresión de moléculas de clase I y II del MCH, así como de ICAM-1 ⁵, pudiendo disminuir por tanto la eficacia de la respuesta inmune. La incubación in vitro de células de melanoma con IL-10 durante 48-72 horas resulta en una inhibición dosis-dependiente de la citotoxicidad mediada por linfocitos T restringida por HLA-A2 ¹². También en modelos animales y en pacientes con melanoma, se ha encontrado que las células dendríticas del huésped funcionan de forma defectuosa, posiblemente por la inmunosupresión producida por el tumor, mediada por la síntesis de IL-10. Por tanto, la IL-10 secretada constitutivamente por las células tumorales puede producir anergia inmunológica ⁷.

Fenotipo específico de los linfocitos T

Actualmente se considera que los T helper "vírgenes" o Th 0, pueden transformarse en linfocitos Th con un patrón de secreción de citocinas denominado tipo 1 (Th1), constituido preferentemente por el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), la IL-2 y el interferon-gamma (IFN- γ); o un tipo 2 (Th2), donde destacan la IL-4, la IL-5 y la IL-10, entre otras ¹³. El que la



respuesta celular se decante por uno u otro tipo depende, entre otras cosas, de una mayor presencia de las citocinas IL-12 e IL-10 respectivamente en el medio. La IL-12 liberada por células presentadoras "profesionales" de antígeno estimula una respuesta Th1, mientras que la IL-10 liberada por células presentadoras "no profesionales" favorece una respuesta Th2.

En los melanomas que regresan espontáneamente se ha comprobado mediante inmunohistoquímica un patrón Th1, mientras que en los que progresan se observa un patrón Th2 ⁴. Mediante reacción de la polimerasa en cadena se detectaron niveles de citocinas Th2 (IL-10...) y también TGF- β en metástasis de melanomas, y no de IL-2, TNF- α e IFN- γ ⁵. En general se considera que las citocinas secretadas por los linfocitos Th2 tienen una importante acción inmunomoduladora, y pueden inhibir en diversos puntos la cascada inflamatoria, favoreciendo la progresión tumoral.

Citocinas inducidas por células tumorales e inmunosupresión

Numerosos estudios han demostrado que la progresión del melanoma coincide con un incremento en la producción de múltiples factores de crecimiento y sus receptores, muchos de ellos sintetizados por las propias células tumorales ¹⁰. Además se ha comprobado cómo las células del melanoma pueden secretar citocinas con actividad inhibidora sobre las células efectoras y reguladoras del sistema inmune. Estas incluyen moléculas como el TGF- β , la IL-10 y el VEGF.

TGF- β

El factor transformante de crecimiento-beta (TGF- β) es una citocina inmunosupresora, ya que inhibe la producción de otras citocinas que estimulan la respuesta inmune. Se ha comprobado que la familia TGF- β estimula la proliferación y diferenciación, la reparación tisular y la angiogénesis. Por tanto el TGF- β puede alterar la respuesta inmune mediada por los linfocitos T y contribuir al escape inmunológico del tumor. In vitro no se ha demostrado expresión de TGF- β_2 en melanocitos normales, pero sí en líneas celulares de melanoma ⁶. Sobre 124 muestras de tejido, que incluían desde nevus pigmentocelulares normales a melanomas primarios o metastásicos, se demostró que todos los metastásicos y la gran mayoría de los primarios con niveles de III, IV ó V de Clark, expresaban ARN de TGF- β_2 ; mientras que sólo el 41% de los melanomas primariamente invasivos (Clark II) y ninguno de los melanomas in situ o nevus pigmentocelulares lo expresaban ⁷. Por tanto, se puede concluir que la expresión de TGF- β_2 puede ser crítica en el desarrollo de la capacidad invasiva de las células de melanoma.

IL-10

La IL-10 es una citocina inmunosupresora sintetizada preferentemente por los linfocitos Th2. Los melanocitos normales y las células névicas expresan niveles muy bajos de ARN de IL-10, y no producen proteína detectable. En cambio, las células de melanoma sí secretan proteína biológicamente activa de IL-10 ⁸, y localmente -mediante inmunohistoquímica-

se ha detectado IL-10 en metástasis de melanoma ⁹. También se ha demostrado elevación de los niveles séricos de IL-10 en pacientes con melanoma, relacionados con la progresión de la enfermedad, apreciándose en un 3% de los de estadio I, en un 6% de los de estadio II, en un 35% de los de estadio III y en un 73% de los de estadio IV. Ningún suero fue positivo para IL-10 en los controles sanos ⁶.

VEGF

Los melanocitos no poseen en condiciones normales receptores para el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). En cambio las líneas celulares de melanoma expresan el receptor KDR del VEGF y secretan también el propio VEGF, considerándose que esta expresión y síntesis aberrantes ocurren durante la transformación maligna ¹¹. Además la adición de VEGF (10 ng/ml) incrementó en casi un 50% el índice de proliferación de una línea celular de melanoma, por lo que este factor de crecimiento es también mitógeno para células de melanoma y no sólo específico de células endoteliales ⁶.

Por otra parte se ha demostrado que la angiogénesis y concretamente la expresión de VEGF están asociados con la fase de crecimiento vertical de un melanoma ³. El VEGF es el factor angiogénico más potente conocido, que además de inducir la proliferación de células endoteliales, aumenta la permeabilidad vascular en tumores sólidos. En un trabajo reciente ⁶ hemos observado que los niveles séricos de VEGF están elevados en pacientes con melanoma metastásico o recurrencia local, de forma significativa respecto a pacientes sanos control. También estos niveles aumentan en pacientes con melanomas primarios respecto al grupo control, aunque sin significancia estadística. Durante su progresión, las células tumorales adquieren la capacidad de secretar factores angiogénicos entre los que se encuentran el VEGF y el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF). El bFGF, al igual que el VEGF, es mitógeno para células de melanoma, al mismo tiempo que estimula la angiogénesis y la capacidad invasiva mediante la activación de diversas enzimas proteolíticas ⁵.

Defectos en la regulación de la apoptosis

Si una célula normal no sufre apoptosis (muerte celular fisiológica), se perpetúa y puede originar un clon tumoral. Además de la regulación genética o molecular de la apoptosis, el sistema inmune -fundamentalmente a través de los linfocitos citotóxicos- puede producir esta "muerte deseada" cuando se descubre un fallo en los mecanismos previos. En la cascada de eventos que conducen a la apoptosis de la célula diana por parte de linfocitos citotóxicos, se han implicado dos vías: una primera calcio-independiente, por la que los linfocitos activados inducen apoptosis tras la unión a moléculas de Fas - antígeno de superficie perteneciente a la familia de receptores TNF/NGF, también denominado APO-1 o CD95- expresadas por las células diana. El ligando para este antígeno (Fas-L) es una glicoproteína de membrana expresada en la superficie de los linfocitos citotóxicos. En la segunda vía, calcio-dependiente, los linfocitos citotóxicos secretan gránulos citoplasmáticos conteniendo perforina y granzimas (enzimas



con actividad proteasa serina y actividad caspasa). La exocitosis de estos gránulos activa endonucleasas que originan la fragmentación del ADN de la célula diana, provocando un fenómeno de apoptosis celular ¹³.

Falta de expresión de Fas y expresión anómala de Fas-L en células de melanoma

La expresión anómala de Fas-L se considera un privilegio inmune de algunas células tumorales, y explica la falta de rechazo y la connivencia por parte del sistema de defensa del huésped. En condiciones normales sólo algunos tejidos (ojo, testículo, algunas partes del SNC ⁶⁷...) expresan de forma constitutiva esta molécula. La expresión "patológica" de moléculas de Fas-L por las células del melanoma maligno se asocia a apoptosis de los linfocitos citotóxicos que llegan al lecho tumoral. Asimismo, trabajos recientes han demostrado un incremento de Fas-L en suero de pacientes con melanoma metastásico ¹⁸. Este Fas-L soluble también puede inducir apoptosis de linfocitos citotóxicos Fas-positivos circulantes. Por tanto, además de la apoptosis paradójica de los linfocitos que infiltran el tumor, los pacientes con melanoma metastásico diseminado pueden presentar inmunosupresión sistémica por esta vía.

Expresión de FLIP en células de melanoma

FLIP (FLICE Inhibitory Protein) es una proteína de 55 kD inhibidora de FLICE o caspasa 8, que a su vez interviene en la apoptosis mediada por Fas. Trabajos experimentales demuestran que la presencia de FLIP viral previene la apoptosis inducida por receptores específicos tipo Fas ¹⁵. En un modelo animal de ratón se hallaron niveles elevados de ARN de FLIP a nivel del miocardio y, curiosamente, la administración de anticuerpos anti-Fas produjo fallo hepático, pero no fallo cardíaco ¹⁹. FLIP es considerado un inhibidor de apoptosis, que se expresa preferentemente en músculo y tejidos linfoides. La expresión de FLIP ocurre en los estadios iniciales de la activación de linfocitos T, pero desaparece cuando los linfocitos T llegan a ser susceptibles para la apoptosis mediada por Fas-L ¹⁷.

Los melanocitos normales en condiciones basales no expresan FLIP, en cambio las líneas celulares y metástasis cutáneas de melanoma expresan niveles detectables de FLIP, posiblemente en relación con la tumorigénesis. Así la expresión de FLIP contribuye a la resistencia al Fas-L por parte de líneas celulares de melanoma que expresan Fas en su superficie ¹⁴.

Desequilibrio entre genes de la familia Bcl-2/Bax

Los melanocitos y las células névicas expresan constitutivamente Bcl-2, principal inhibidor de apoptosis ⁶.

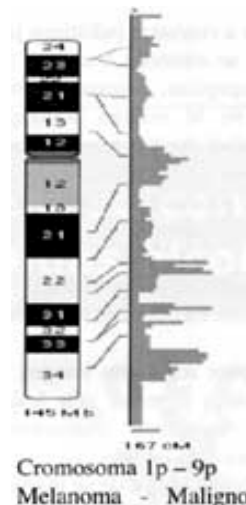
Curiosamente se ha demostrado una disminución en la expresión de proteína Bcl-2 en melanoma maligno en comparación con nevus pigmentocelulares, al contrario que el Bax (proteína proapoptótica) que se sobreexpresa en los melanomas respecto a los nevus. Quizás el hecho más llamativo en lo referente a este grupo de moléculas, es el incremento en la expresión de Bcl-XL

-otro gen antiapoptótico- en diversas muestras de melanoma, que ha sido incluso demostrada en los melanomas más delgados en sus estadios iniciales. Se podría hipotetizar que esta expresión prematura está asociada con la transformación maligna y la capacidad invasiva/metastásica ¹². En cambio, otros trabajos no encuentran desbalances significativos en los miembros de la familia Bcl-2 que indiquen que su alteración puede estar implicada en la evolución del melanoma ¹³.

Defecto en la síntesis de óxido nítrico

La producción de óxido nítrico por las células tumorales reduce su capacidad de metastatizar, al menos por dos mecanismos: el óxido nítrico inhibe o reduce la agregación plaquetaria (la agregación plaquetaria alrededor de las células tumorales favorece el "asentamiento" en los lechos capilares); también, el óxido nítrico puede inducir directamente fragmentación del ADN y apoptosis.

El óxido nítrico es un gas muy lábil, por lo que para obtener valores fiables de su función debe medirse la enzima precursora, la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS). En células de melanoma se aprecia una disminución de la iNOS, que se traduce en una disminución de la síntesis de óxido nítrico. Existe una relación inversa entre la expresión de iNOS y el potencial metastásico de una línea murina de melanoma ⁴. Por último, en un modelo experimental animal se ha demostrado que la transferencia del gen de la iNOS a las células malignas suprime la tumorigénesis y reduce el potencial metastásico del melanoma ⁵.



REPORTE DE CASO CLINICO

Paciente de sexo femenino de 33 años de edad, raza mestiza, casada, Lugar de procedencia Pallatanga, Lugar de Residencia Durán, Instrucción secundaria.

Consulta al ION SOLCA por primera vez; por presentar Epigastralgia, Flatulencia, pérdida de peso, pirosis, regurgitación, con presencia de tumoración en margen anal de aproximadamente tres meses de evolución y que se acompañaba de Dolor, sangrado en las deposiciones, y prurito.

Antecedentes Gineco- Obstétrico menarquia: 12 años PRS: 17



años Cesáreas: 03 1era. Gesta: 18 años abortos 02 embarazos 05. Antecedentes Patológicos familiares: tía materna (Ca. de mama).

Examen Físico: estado general conservado, en región inguinal derecha, se aprecia adenopatía dolorosa aproximadamente de 3 cms. de diámetro. Al margen anal derecho y región perianal masa tumoral de aproximadamente 3 cms. De diámetro negruzco, se insinúa por región cercana de esfínter de gluteo derecho, se toman biopsias para estudio anatomopatológico, canal anal y recto bajo normal.

En Enero 03-2002 es vista por el Servicio de Gastroenterología con estudio anatomopatológico reportando Melanoma Maligno infiltrante con extensión a nivel – IV- de Clark y con metástasis a 1/13 ganglios inguinales derecho. Pasa al Servicio de Cirugía realizándose exéresis amplia más linfadenectomía inguino ilíaca derecha.

En Marzo 06-2002 comenzó a recibir por parte del Servicio de Oncología clínica tratamiento inmunoterápico adyuvante con INTERFERON tres veces por semana terminando en Junio / 2002. Realizándose en Julio / 2002 ; estudio anatomopatológico cuyo reporte fue de Melanoma Maligno recidivante.

En Julio / 2002 se realiza por parte del Servicio de Cirugía, hemivulvectomy derecha y reconstrucción con colgajo miocutáneo de recto interno derecho.

En Julio-2002 se realiza Ecografía Abdomen y pelvis reportando presencia de múltiples nódulos hepáticos compatibles con metástasis. Rx. De Tórax: Imagen cardio pleuro pulmonar normal.

En Agosto –2002 pasa a cuidados paliativos por presentar dolor en región lumbar que se extiende a cadera (tipo quemante) acompañándose de dispepsias, náuseas y vómitos, donde fue valorada y tratada, se le realizó Radiografía de cadera demostrando negatividad de lesiones metastásicas en dicho nivel.

En Noviembre – 2002 fue intervenida por parte del servicio de Cirugía realizándose colostomía por presentar cuadro pseudoobstructivo.

En Diciembre – 2002 pasa a Emergencia por presentar deterioro nivel de conciencia, falla metabólica, Insuficiencia respiratoria.

Se le realiza Rx. de tórax revelando imagen nodular cerca del seno costo diafragmático derecho con lesiones infiltrativas basales derechas e imágenes sospechosas de lesiones metastásicas parahiliares izquierdas.

Paciente que fallece a las 72 horas de su ingreso hospitalario por complicaciones respiratorias y hemodinámicas.

CONCLUSIONES

El melanoma es un tumor que ha experimentado una incidencia muy elevada en los últimos años en relación a otros tumores. Además de una predisposición genética, parece existir una susceptibilidad especial a la RUV, que hace que las exposiciones solares puntuales e intensas de forma repetitiva, junto con el antecedente de quemaduras en la infancia, constituyan los principales factores de riesgo en la aparición de este tumor. Sin duda hoy en día el mejor tratamiento del melanoma es la cirugía en los estadios iniciales; para ello es necesario conocer muy bien

las presentaciones clínicas y los grupos de riesgo, en base a los antecedentes hereditarios y al fenotipo cutáneo. Las campañas de difusión para despistaje de lesiones pigmentadas en la población general, y la educación en la edad escolar para fomentar el uso de fotoprotectores como lo que realmente son, no como productos con los que sin riesgo se puede tomar más el sol, constituyen la mejor prevención. En la progresión de la enfermedad, en el paso de una fase de crecimiento horizontal a una fase invasiva de crecimiento vertical, factor determinante del pronóstico, intervienen factores sólo parcialmente conocidos. La angiogénesis o desarrollo de nuevos vasos, es necesaria para mantener el crecimiento, invasión y capacidad metastásica de un tumor.

Entre las citocinas proangiogénicas, secretadas por las células de melanoma, destacan el VEGF y el bFGF, que favorecen la proliferación endotelial y la capacidad invasiva del tumor. Muchas observaciones clínicas e histológicas sugieren una clara interacción entre el sistema inmune del huésped y el melanoma que pueden favorecer la progresión y la capacidad metastásica de este tumor. Hemos querido señalar fundamentalmente: las alteraciones en algunos aspectos de la respuesta celular del huésped, la inmunosupresión producida por la síntesis de citocinas específicas por las células tumorales, los defectos en la capacidad de apoptosis, cuyo principal exponente es la expresión de Fas-L por las células de melanoma como sistema de autodefensa, y la disminución en la síntesis de óxido nítrico por las células malignas.

En estos cuatro puntos se resumen los aspectos fundamentales que hoy en día conocemos acerca del escape inmunológico del melanoma maligno, aunque a diario se publican nuevos trabajos que aportan datos más específicos. Confiamos que el mejor conocimiento acerca de la biología –comportamiento y homeostasis- de las células de melanoma, no se limite sólo al diagnóstico precoz o a la prevención tumoral, sino que también pueda aportar soluciones terapéuticas a corto plazo, para lo que se considera una de las mayores plagas oncológicas del nuevo

Bibliografía

1. Koh Hk. Cutaneous melanoma. N Engl J Med 1991; 325: 171-182.
2. Parkin Dm, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the world-wide incidence of eighteen major cancers in 1985. Int J Cancer 1993; 54: 594-606.
3. Rigel Ds, Friedman Rj, Kopf Aw. Lifetime risk for development of skin cancer in US population: current estimate is now 1 in 5. J Am Acad Dermatol 1996; 35: 1012-1013.
4. Mclellan R, Green Ac, Mcleod Gr, Martin NG. Increasing incidence of cutaneous melanoma in Queensland Australia. J Natl Cancer Inst 1992; 84: 1427-1432.
5. Osterlind A. Epidemiology on malignant melanoma in Europe. Acta Oncol 1992; 31: 903-908.



6. Rodenas Jm, Delgado 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: 275-283.
7. Rigel Ds. Malignant melanoma: incidence issues and their effect on diagnosis and treatment in the 1990s. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 362-366.
8. Boyle P, Maisonneuve P, DORÉ FJ. Epidemiology of malignant melanoma. *Br Med Bull* 1995; 51: 523-547.
9. Swerlick Ra, Chen S. The melanoma epidemic: more apparent than real? *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 559-564.
10. Greene Mh. The genetics of hereditary melanoma and nevi. 1998 update. *Cancer* 1999; 86: 1644-1657.
11. Sauter Er, Herlyn M. Molecular biology of human melanoma development and progression. *Mol Carcinog* 1998; 23: 132-143.
12. Rhodes Ar, Sober Aj, Day Cl, Melski Jw, Harrist Tj, Mihm Mc Jr et al. The malignant potential of small congenital nevocellular nevi: an estimate of association based on a histologic study of 234 primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 230-241.
13. Burton Rc, Coates Ms, Hersey P, Roberts G, Chetty Mp, Chen S et al. An analysis of a melanoma epidemic. *Int J Cancer* 1993; 55: 765-770.
14. Weinstock Ma, Colditz Ga, Willett Wc, Stampfer Mj, Bronstein Br, Mihm Mc Jr et al. Melanoma and the sun: the effect of swimsuits and a "healthy" tan on the risk of nonfamilial malignant melanoma in women. *An J Epidemiol* 1991; 134: 462-470.
15. Grob Jj, Gouvermet J, Aymàr D, Mostaque A, Romano Mm, Collet Am et al. Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for non familiar nodular and superficial spreading and nodular melanoma. *Cancer* 1990; 66: 387-395.
16. Ross Pm. Apparent absence of a benign precursors lesion: implications for the pathogenesis of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 529-538.
17. Kraemer Kh, Greene Mh. Dysplastic nevus syndrome. Familial and sporadic precursors of cutaneous melanoma. *Dermatol Clin* 1985; 3: 225-237.
18. Kraemer Kh, Tucker M, Tarone R, Elder De, Clark Wh Jr. Risk of cutaneous melanoma in dysplastic nevus syndrome types A and B. *N Engl J Med* 1986; 315: 1615-1616.
19. Frain-Bell W. Cutaneous photobiology. In: Frain-Bell W. *Dermatology*. Oxford University Press, New York, 1985; pp: 130-145.
20. Elwood Jm, Gallagher Rp, Hill Gb, Spinelli Jj, Pearson Jc, Threlfall W. Pigmentation and skin reaction to sun as risk factors for cutaneous melanoma: Western Canada Study. *Br Med J* 1984; 288: 99-102.

