

Universidad de Extremadura



TESIS DOCTORAL

MELANOMA CUTÁNEO EN ÁREAS CON ÍNDICE DE RADIACIÓN ULTRAVIOLETA ELEVADO

Raimundo López Sánchez

Departamento de Anatomía, Biología Celular y Zoología

Conformidad de los Directores:

Dra. CARMEN LÓPEZ SÁNCHEZ

Dr. VÍCTOR M. SALINAS VELASCO

Dr. VIRGINIO E. GARCÍA MARTÍNEZ

2016

Agradecimientos,

Cuando después de un trabajo de años de duración te sientas a pensar en la gente a la que te gustaría hacer mención como agradecimiento, aparecen demasiadas personas como para poder hacerlo en una sola página. Concretarlo es una tarea difícil, pero surge fácil. Me propuse que como si de un edificio se tratase, cualquier cometido se asienta sobre una serie de soportes. Estos fueron los míos:

En primer lugar quisiera agradecer a dos personas que han sido los verdaderos pilares de este trabajo y sin cuya ayuda ni me hubiera planteado llevarlo a cabo. Por un lado a María Piedraescrita, por tus valores de apoyo incondicional, de sacrificio personal y de insistencia en el trabajo. A Ramón por la humildad, honradez y tesón. A ambos por haberme dedicado vuestra vida. Gracias Mamá y Papá.

A Leticia, porque sin la alegría que dedicas a la vida no se entendería tu personalidad. Gracias por el tiempo robado y por estar siempre a mi lado. Gracias por dejarme ver las cosas desde otra perspectiva, quizá más positivista. No hubiera podido empezar este trabajo si tú no me hubieras convencido de que se puede.

A Leonor, porque no hay día en que no me asombres con tu capacidad para entregarte desinteresadamente al resto de personas. Eres de esas pocas personas capaces de dejar todo lo que tienen pendiente, con tal de ayudar a quien lo necesite, y por lo que necesite. Se me acabarían los agradecimientos contigo.

A Elías, por tu carácter de líder, por tus consejos de prudencia, por tu habilidad para conseguir que parezca que las situaciones se solucionan sin sacrificio, sólo que lo parezca. Gracias por haber tirado del carro en muchos momentos.

A Ramón, por la magia que le pones a las cosas para hacerlas atractivas, por tu empatía con la gente, por tu capacidad para contagiar ilusión.

A Antonio, por escuchar siempre, por la generosidad que te caracteriza y la implicación personal que dedicas a los que te necesitan.

Esta es mi familia, los verdaderos soportes de mi trabajo.

Es cierto, que no menos importante es la infraestructura académica e institucional necesaria para la elaboración de este trabajo. Soportes estables y fiables:

A los directores de mi tesis doctoral. Al Dr. Salinas Velasco, gracias por haberme enseñado la profesión. A los Dres. V. García Martínez y C. López Sánchez, por vuestra disponibilidad en cada momento.

Al Dr. Agustín Díaz, por tu ayuda desinteresada con los cálculos estadísticos. Gracias por los apoyos en la fase final. A Gonzalo Nieto, por tu ayuda con la iconografía.

Al Dr. Antonio Serrano, profesor titular de la facultad de Ciencias y miembro del Grupo AIRE de la Uex. Gracias por la ayuda prestada y por haberme orientado sobre lo que desconocía.

A los Servicios de Anatomía Patológica del Sistema Extremeño de Salud de la provincia de Cáceres.

“El placer que acompaña al trabajo pone en olvido a la fatiga”

Horacio

“No hay enigmas. Si un problema puede plantearse, es que puede resolverse”

Ludwig Wittgenstein

ÍNDICE

ÍNDICE	9
INTRODUCCIÓN	15
Introducción	17
Revisión y antecedentes	19
Introducción histórica	19
Embriología	20
Melanoma cutáneo	22
Epidemiología	22
Fuentes de información	24
Edad, localización anatómica y sexo	25
Cifras internacionales de melanoma cutáneo	27
Cifras europeas de melanoma cutáneo	32
Cifras de melanoma en España	33
Mortalidad y supervivencia	36
Incidencia de melanoma cutáneo en el mundo	38
Factores de riesgo	40
ÍNDICE DE RADIACIÓN ULTRAVIOLETA	45
Índice de Radiación Ultravioleta (UVI)	47
Radiación ultravioleta	47
Efectos de la radiación UV	47
Indicadores del nivel de radiaciones UV	48
UVI: Definición	49
UVI: Obtención	50
UVI: Introducción histórica	50
UVI: Factores influyentes	51
UVI: Clasificación	52
UVI: Evolución	52
Modelos experimentales de melanoma cutáneo inducido por radiación UV	54
ESTUDIO CLÍNICO DEL MELANOMA CUTÁNEO	58
Estudio clínico del melanoma cutáneo	60
Historia natural	60
Subtipos histológicos	61
Melanoma de extensión superficial (MES)	61
Melanoma nodular (MN)	61
Melanoma del léntigo maligno o Léntigo de Hutchinson (MLM)	62
Melanoma lentiginoso acral (MLA)	63
Otras formas	63
Diagnóstico	64
Signos de alarma ante lesiones pigmentadas	64
Biopsia de la lesión melanocítica	66
Protocolo de actuación ante lesión pigmentada de sospecha	67
Biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC)	69
Tomografía por emisión de positrones (PET)	70
Estadificación de los pacientes con melanoma cutáneo (AJCC 2009)	71
Tratamiento del melanoma cutáneo	74
Terapias adyuvantes	75
Interferón alfa	75
Radioterapia adyuvante	76
Melanoma metastásico	76
Rescate quirúrgico de las metástasis	76
Radioterapia / Radiocirugía	77
Quimioterapia	77
Nuevos tratamientos sistémicos	78
Factores pronósticos para el melanoma	81
Seguimiento	86

OBJETIVOS	88
Objetivos del estudio	90
Justificación del estudio	90
Objetivos	92
I) Objetivo principal	92
II) Objetivos específicos	92
❖ Epidemiológico	92
❖ Perfil histopatológico de los melanomas cutáneos de Cáceres	92
❖ Intensidad de la radiación ultravioleta	93
❖ Melanoma cutáneo en dos áreas con intensidad de radiación ultravioleta diferente	93
MATERIAL Y METODOS	95
Pacientes y métodos	97
Diseño del estudio	97
Tipo de estudio	97
Fuentes de información y sujetos de estudio	97
Criterios de inclusión y de exclusión	98
Autorización para la realización del estudio	98
Conflicto de intereses	98
Variables	99
I) Datos epidemiológicos	99
II) Perfil histopatológico de los melanomas cutáneos de la provincia de Cáceres	101
❖ Localización anatómica de la lesión	101
❖ Variables pronósticas histopatológicas	101
❖ Características clínicas	102
III) Intensidad de la radiación UV en España y en la provincia de Cáceres	103
ANALISIS ESTADÍSTICO	105
RESULTADOS	109
I) Epidemiología	111
Análisis descriptivo de los melanomas cutáneos en la provincia de Cáceres	111
❖ Número de individuos en estudio	112
❖ Número de casos y distribución por edad y sexo	112
❖ Tasa de incidencia anual (TIA) del melanoma cutáneo en la provincia de Cáceres	114
❖ Distribución de los casos de melanoma en la provincia de Cáceres	116
II) Histopatológicos	118
Datos clínicos	118
❖ Localización anatómica	118
Perfil histopatológico de los melanomas cutáneos	119
❖ Subtipo histológico	119
❖ Patrón de crecimiento radial y vertical	120
❖ Respuesta linfoide y signos de regresión histológica	120
❖ Índice de Clark y espesor de Breslow	120
❖ Ulceración y número de mitosis	121
❖ Invasión vascular y perineural	121
❖ Presencia de lesiones cutáneas previas y satelitosis	122
❖ Márgenes quirúrgicos	122
❖ Biopsia selectiva del ganglio centinela	123
❖ Linfadenectomía	123
❖ Metástasis a distancia	123
❖ Estadio de la AJCC	124
❖ Coexistencia de lesiones actínicas	125
III) Datos relativos a la intensidad de la radiación ultravioleta	126
Índice UV en España	126
Índice UV en la provincia de Cáceres	127
Intensidad de radiación UV de Cáceres respecto a otros territorios	128
Diferencias clínico-histopatológicas en áreas con UVI significativamente diferente	129

DISCUSIÓN	132
I) Distribución del melanoma en la provincia de Cáceres	135
II) Caracterización de los melanomas de la provincia de Cáceres	142
Datos anatomoclínicos	142
❖ Perfil del paciente con melanoma cutáneo de la provincia de Cáceres	142
Datos histopatológicos	147
❖ Factores histopatológicos que determinan el crecimiento y diseminación	147
III) Estado actual de la radiación ultravioleta solar en España y la provincia de Cáceres	155
IV) Influencia del UVI sobre las características del melanoma cutáneo	161
I) Melanoma cutáneo en territorios geográficamente distantes	162
II) Melanoma cutáneo en territorios geográficamente próximos	168
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	176
CONCLUSIONES	180
BIBLIOGRAFÍA	184
Bibliografía	186
ÍNDICE DE TABLAS	200

INTRODUCCIÓN

Introducción

En los últimos 40 años los estudios epidemiológicos globales han detectado un incremento progresivo en las tasas de incidencia del melanoma cutáneo en el mundo, lo que ha llegado a calificarse como epidemia del melanoma. Debido a este hecho, la investigación básica y aplicada en relación a este tumor ha despertado especial interés en grupos científicos multidisciplinarios.

El melanoma cutáneo es la neoplasia que afecta a las células conocidas como melanocitos. Éstas se encuentran principalmente en la epidermis de la piel, donde se interrelacionan con las células vecinas para el intercambio del pigmento melánico o melanina. Esta sustancia química además de ser la responsable del color de los ojos, el pelo y la piel, tiene la capacidad de absorber el espectro de radiación electromagnética correspondiente a la radiación ultravioleta, impidiendo así que estas lleguen a capas más profundas y limitando el efecto potencialmente lesivo en esta región de la piel.

El melanoma cutáneo es un tumor potencialmente letal. Supone la principal causa de muerte por cáncer de piel en la actualidad (3 de cada 4 muertes) y el 1-2% de todas las causas de muerte.

Los factores etiopatogénicos relacionados con esta neoplasia son variados. Entre los factores ambientales, la exposición a la radiación ultravioleta solar supone un factor de riesgo que se ha relacionado con la aparición de este tumor, sobre todo determinados patrones de exposición al sol. De hecho, en la literatura científica existen múltiples intentos para desarrollar un modelo experimental animal de melanoma cutáneo tras exposición a la radiación ultravioleta. Los estudios epidemiológicos sobre poblaciones ofrecen resultados dispares.

Con el objetivo de conocer la intensidad de la radiación ultravioleta que alcanza la superficie terrestre, la OMS (Organización Mundial de la Salud), la OMM (Organización Meteorológica Mundial), el PNUMA (Programa de la Naciones Unidas para el Medio Ambiente), y la Comisión Internacional de Protección contra la Radiación No Ionizante, desarrollaron el concepto de Índice de Radiación Ultravioleta (UVI, ultraviolet index). Para facilitar su comprensión, el valor del UVI abarca un valor mínimo de 0 y a medida que su valor se va incrementando, aumenta el riesgo de sufrir lesiones cutáneas cuando se está expuesto al sol. En determinadas regiones de la geografía española como es el caso de la provincia de Cáceres, el UVI alcanza valores

catalogados como muy altos o extremos. Sin embargo, no existen registros de melanoma cutáneo para dicha área.

El desarrollo de estudios epidemiológicos que aporten datos novedosos acerca de la distribución epidemiológica de las tasas de este tumor en zonas de alta irradiación solar, como es el caso de la provincia de Cáceres, suscita gran interés científico. Además, así pueden estudiarse las relaciones entre las características del melanoma cutáneo con valores UVI altos y poder extraer interesantes conclusiones sobre su etiopatogenia.

Revisión y antecedentes

Introducción histórica

La primera alusión a una tumoración que podría corresponderse con un melanoma fue realizada por John Hunter en 1787, quien conservó una pieza quirúrgica extirpada a uno de sus pacientes de la región retromandibular catalogada como “tumor fungoide”. Posteriormente en 1968, un estudio histopatológico realizado por Bodenham confirma su estirpe melanocítica (1). No fue hasta 1806 cuando Laennec define esta patología como “melanosis” en la Facultad de Medicina de París. Su objetivo era diferenciarlo de aquellas entidades frecuentes que son producidas por el depósito de partículas carbón (antracosis) (2). En 1838, Carswell sugiere el nombre de melanoma para esta patología, pero no es hasta el año 1863 cuando Virchow publica los hallazgos histopatológicos de este tumor y lo califica oficialmente como melanoma (3). En 1907, Handley adelanta las pautas principales de tratamiento de esta neoplasia, priorizando la resección quirúrgica amplia con linfadenectomía o la amputación en determinados casos. Durante las siguientes décadas se aboga por la resección en monobloque de la lesión cutánea y su región de drenaje linfático.

El registro a partir de 1950 de un incremento progresivo de la incidencia de esta neoplasia en la población provoca un interés creciente en la comunidad científica por establecer un diagnóstico preciso, una estadificación adecuada y un tratamiento eficaz.

En 1967, Clark describe la clasificación que depende del nivel de infiltración de la lesión en las capas de la epidermis, y que posteriormente se complementa con la de Breslow en 1975, quien destaca la importancia de la microinvasión local del tumor en el pronóstico global del melanoma cutáneo sin metástasis (4,5). Posteriormente, aparecen publicaciones que destacaban la importancia de otros factores hasta entonces poco considerados, en el pronóstico del melanoma. Tal es el caso de la ulceración o la diseminación linfática de la lesión. Respecto a este último y puesto que se preconizaba la linfadenectomía a todos los pacientes por sistema, un estudio prospectivo de 20 años de duración llevado a cabo por la Organización Mundial de la Salud a través de su programa WHO Melanoma Programme, demostró que no existían diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes que fueron sometidos a linfadenectomías respecto a los que no se les realizó este procedimiento. Este hecho desencadenó la necesidad de encontrar un método de clasificación que permitiera identificar a los pacientes que pudieran beneficiarse de los beneficios de una linfadenectomía, en términos

de supervivencia, sin ser sometidos innecesariamente a los riesgos y complicaciones que esta intervención pudiese provocar. Es así como Morton en 1990 da a conocer el significado del ganglio centinela y Albertini en 1996 ofrece un método de identificación y aislamiento del mismo (6). Según estos autores, la importancia del ganglio centinela radica en que determina la posterior toma de decisiones terapéuticas complementarias. Posteriormente se ha comprobado que el beneficio de esta prueba podría encontrarse únicamente en la estadificación de la enfermedad.

Por último, el desarrollo de la tomografía por emisión de positrones (PET) y su introducción en la práctica clínica por Phelps a partir de 1975, constituyó otro gran avance en la estadificación de la enfermedad mediante la determinación de metástasis sistémicas no conocidas (7).

Embriología

Los melanocitos son células maduras especializadas en la producción de la melanina, sustancia química que es transportada mediante las prolongaciones dendríticas de los melanocitos a las células vecinas, siendo responsable del color del pelo, los ojos y la piel. Estas células proceden de sus precursores celulares inmaduros, los melanoblastos. Estos proceden de la cresta neural, localizada en el extremo dorsal del epitelio neural (8).

Hacia la sexta semana del desarrollo embrionario se produce un proceso de migración de estas células hacia sus lugares de destino para generar tipos celulares de diferente linaje, como es el caso de las neuronas, las células de la glía del sistema nervioso periférico, las células endocrinas de la glándula tiroidea y adrenal, y los melanocitos, entre otras. En el caso de estos últimos, alcanzan los órganos diana en la dermis y epidermis, la coroides del globo ocular y el bulbo del folículo piloso, donde además persisten en forma de células madre con capacidad de autorrenovación (9). Todo este proceso de migración está controlado por innumerables genes que codifican multitud de factores de migración, diferenciación, etc (10,11).

En cuanto al desarrollo embrionario de la piel, hasta la octava semana el embrión humano se encuentra cubierto por una sola capa de células ectodérmicas. En las semanas posteriores se produce la división de esta capa en dos y la formación de una tercera capa sobre su superficie. Sobre esta estructura se intercalan las células procedentes del proceso de migración desde la cresta neural, los melanoblastos. Hacia el cuarto mes de desarrollo embrionario la epidermis queda definitivamente estructurada (12). Es entonces cuando, procedente del mesodermo

lateral, se forman unas profundas invaginaciones que se proyectan hacia la epidermis, conformando la capa dérmica de la piel que será colonizada igualmente, aunque en menor medida, por melanoblastos.

La piel adulta se organiza en una estructura tridimensional de 0.5 mm de espesor aproximado. Pueden diferenciarse claramente 3 capas de células; la epidermis o capa más externa, que a su vez se organiza en 4 estratos, la dermis y la hipodermis. Entre estas capas, además de los queratinocitos y los melanocitos, podemos encontrar células receptoras de estímulos (cuerpos de Meissner, de Paccini, de Merkel, etc). Los melanocitos se localizan preferentemente en la capa basal de la epidermis, intercalados entre las células basales en una proporción de 1 melanocito por cada 9 células basales, aunque también pueden encontrarse en capas más superficiales en menor proporción (1 melanocito/40 queratinocitos). Esta proporción depende fundamentalmente de la región anatómica en estudio.

Aunque los melanocitos presentan un patrón altamente especializado para la síntesis y transporte de melanina, no poseen un patrón específico de tejido, existiendo escasas uniones intercelulares con las células específicas del tejido cutáneo. Este hecho podría explicar en parte la gran capacidad de metástasis que presentan las células del melanoma.

Epidemiología

El cáncer de piel es el tipo de neoplasia más frecuente en la raza blanca. El melanoma cutáneo supone la principal causa de muerte por cáncer de piel. Afortunadamente, comparándolo con el resto de neoplasias es un tumor relativamente infrecuente en el mundo y también en España (Figura 1). Hasta un 70% de las neoplasias cutáneas malignas corresponden a epitelomas basocelulares y un 20% a espinocelulares, cuyo pronóstico vital es significativamente mejor que el del melanoma cutáneo. Estos epitelomas son extremadamente prevalentes, constituyendo un tercio de todas las neoplasias malignas que afectan al hombre, siendo más frecuente el carcinoma basocelular que el espinocelular en una proporción estimada de 4:1. El 5-10% restante corresponde en su mayoría a melanomas, que aparecen localizados en la piel en el 95% de los casos (13).

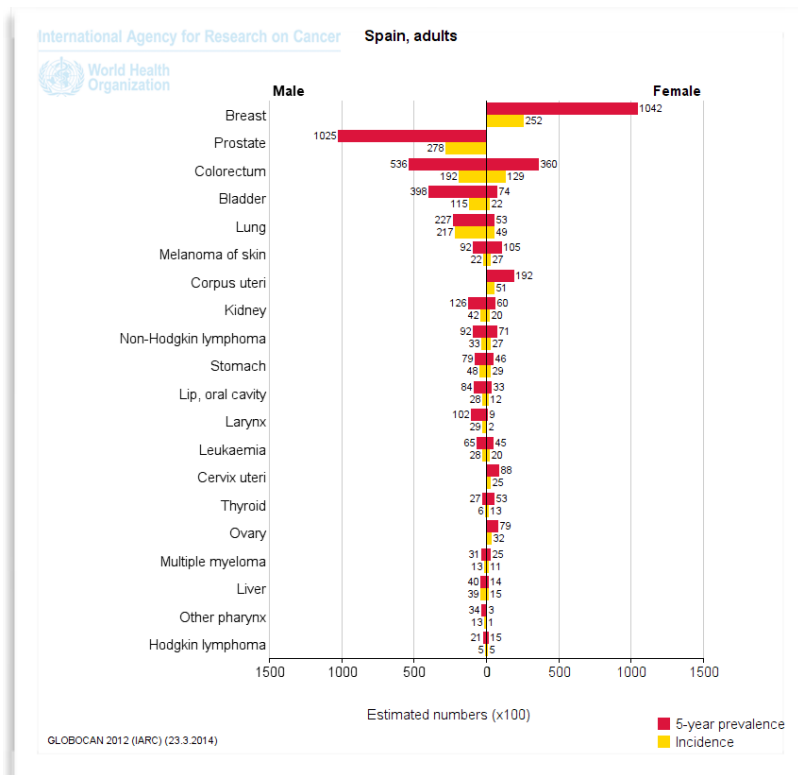


Figura 1: Neoplasias más frecuentes en España. Incidencia y prevalencia (14).

Según estudios actualizados, a partir de 1970 se ha detectado un incremento progresivo de la incidencia del cáncer de piel no melanoma y melanoma en la raza blanca, sobre todo en Australia, Nueva Zelanda, Norteamérica y Europa (Figura 2) (15). Este aumento se ha asociado a un cambio en los patrones de exposición a la radiación ultravioleta solar de la población mundial. Este hallazgo no ha sido detectado en la raza negra ni en asiáticos.

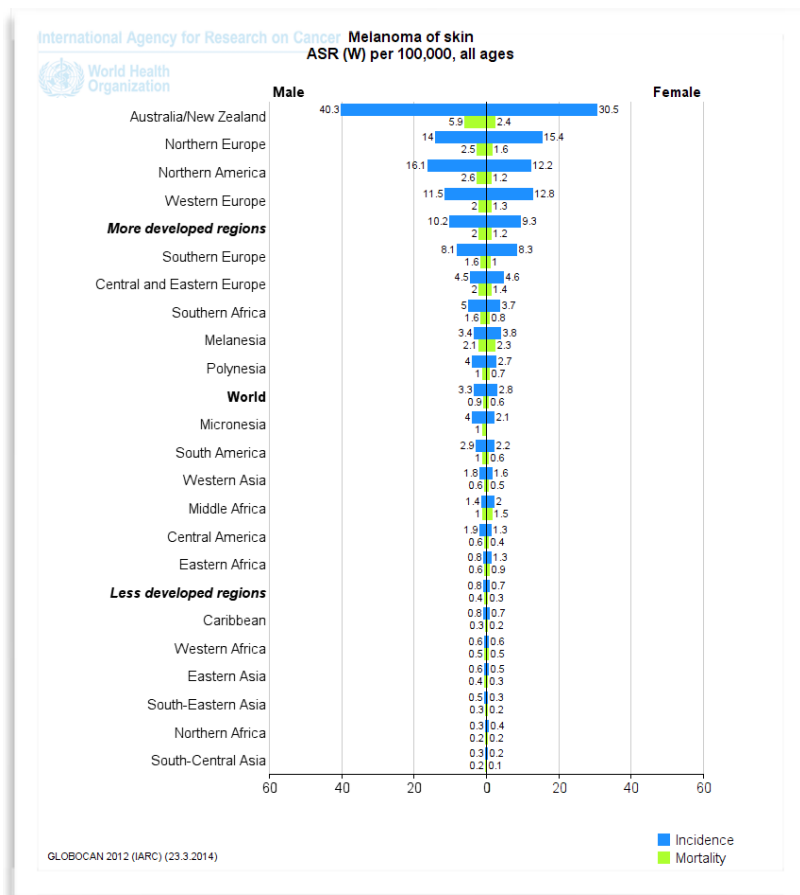


Figura 2: Melanoma en el mundo. Incidencia y mortalidad (14).

Existe controversia en la comunidad científica acerca de si este creciente aumento en la incidencia mundial del melanoma es real o de si por el contrario se debe a un incremento en el número de diagnósticos y comunicaciones de casos (16). Recientemente, múltiples estudios coinciden en sus conclusiones epidemiológicas y apuntan como un hecho establecido el crecimiento mundial de esta patología. En los últimos años la tendencia tiende a estabilizarse, excepto en Norteamérica y Europa del sur donde continúa aumentando (17). En España se

estima un incremento anual de un 5% en la tasa de incidencia del melanoma cutáneo para ambos sexos (18).

Las campañas de prevención primaria, diagnóstico y tratamiento precoz tratan de contener el gradual incremento de esta patología.

Fuentes de información

En la actualidad no existen organismos oficiales que obliguen a la recogida de datos referentes a estos tumores, por lo que encontrar fuentes para la obtención de datos de melanoma no es una tarea fácil. Recientemente han aparecido grupos de investigación que tratan de aunar los datos de los que se disponen, analizarlos y compilarlos para su divulgación (19).

La organización mundial de la salud (WHO) a través de la agencia internacional para la investigación del cáncer (IARC), publica con una periodicidad regular el estudio GLOBOCAN (20). Este proyecto tiene el objetivo de generar estimaciones actualizadas de incidencia, tasas brutas y específicas por edad (sólo para individuos mayores de 15 años) y sexo, estandarizadas truncadas y acumuladas por localizaciones, de las distintas neoplasias más frecuentes a nivel mundial y nacional (28 tipos de cánceres). Recoge por tanto la epidemiología descriptiva de los principales tipos de cánceres en 184 países de todo el mundo.

La IARC emplea datos de los registros nacionales de cáncer para el cálculo de prevalencias, incidencias y mortalidad. La información se recoge en una serie de volúmenes que abarcan un periodo de tiempo de 5 años. El proyecto GLOBOCAN del que proceden gran parte de los datos epidemiológicos de este estudio data del periodo 2008-2012 (10º volumen) (14). Los datos de incidencia del melanoma se asocian generalmente a un retraso de 5 años debido a que deben ser recopilados de multitud de fuentes y analizados exhaustivamente. Pese a que la mayor parte de los datos referidos corresponden al proyecto de 2012, también se han tenido en cuenta los datos correspondientes al periodo 2002-2008, publicados como proyecto GLOBOCAN 2008, ya que se considera que aportan datos relevantes de gran interés didáctico (20).

Para el presente trabajo, se han recopilado tasas ajustadas para el melanoma, puesto que el ajuste que implica la estandarización ayuda a prevenir ciertos factores de confusión que facilitan la comparación de poblaciones con diferentes estructuras demográficas.

Edad, localización anatómica y sexo

El melanoma cutáneo es una neoplasia muy infrecuente antes de la adolescencia. El periodo de presentación más frecuente es en menores de 50 años, predominando en mujeres respecto a hombres de menos de 45 años si la incidencia de la zona de residencia es alta (Australia), o de menos de 55 años si es intermedia, como en el caso de Europa (Figura 3). Cuando se superan estas edades el melanoma aparece con mayor frecuencia en hombres que en mujeres (20). Recientemente se ha comprobado un aumento de los melanomas superficiales en jóvenes, y de los melanomas mayor grosor en ancianos. Este hecho podría corresponderse a un efecto de las campañas de prevención y detección precoz.

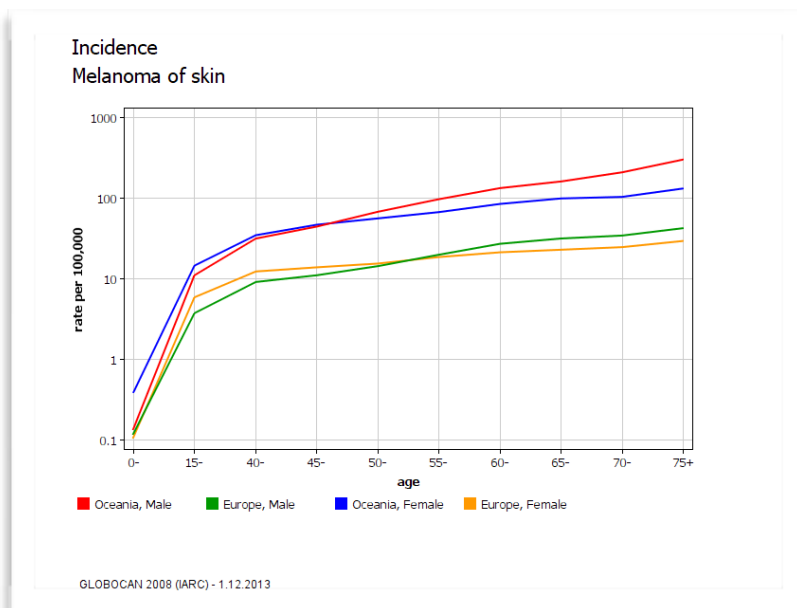


Figura 3: Incidencia del melanoma cutáneo en Oceanía y Europa (20).

En pacientes jóvenes tiende a localizarse en el tronco mientras que en edades avanzadas tiende a hacerlo en la cabeza y el cuello. Puede explicarse este hecho mediante un patrón de exposición solar intermitente intenso asociado a actividades de recreativas de ocio o vacacionales en los primeros, y a un patrón laboral crónico en los últimos (22).

El melanoma cutáneo es más frecuente en el sexo femenino cuando hablamos de áreas con alta tasa de incidencia para este tumor, como puede ser el caso del continente oceánico. Sin embargo, las cifras de incidencia tienden a igualarse en ambos sexos cuando aparecen países con baja tasa de incidencia, como ocurre en el continente asiático (Figura 4) (20). Esta relación se conserva en individuos de menos de 45 años, ya que si se sobrepasa esta edad aparece con más frecuencia en hombres en ambos casos. Además cuando la incidencia es baja tiende a aparecer en zonas poco pigmentadas (palmas/plantas) y en miembros inferiores en ambos sexos, mientras que asienta en el tronco en hombres y en las piernas en mujeres cuando la frecuencia aumenta (22, 23).

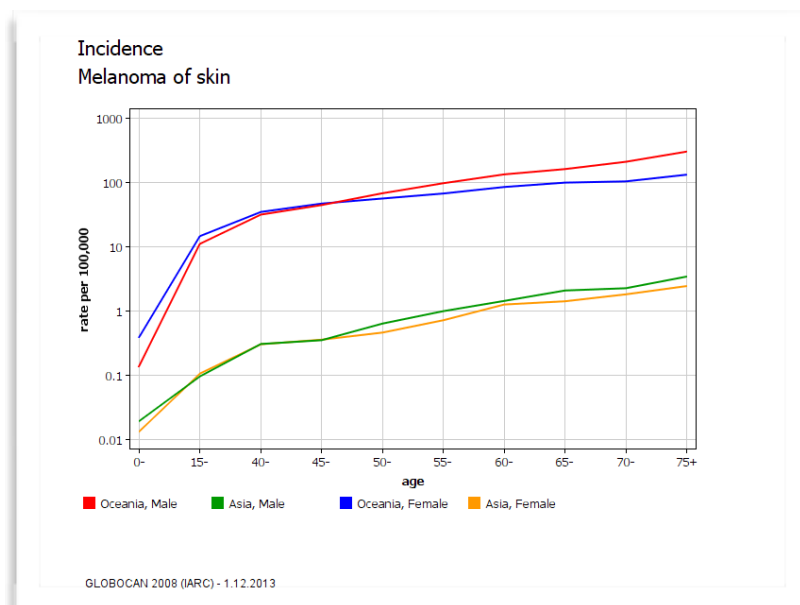


Figura 4: Incidencia del melanoma cutáneo en Oceanía y Asia (20).

Cifras internacionales de melanoma cutáneo

En términos generales, el riesgo para padecer melanoma depende del fototipo de piel y de la cantidad de radiación ultravioleta recibida, lo que quiere decir que la incidencia de este tumor será más alta en poblaciones de raza blanca de regiones geográficas próximas al ecuador.

Las tasas para el melanoma han registrado un incremento progresivo desde el año 1970, llegando a duplicar las tasas cada 10-20 años. Actualmente existe un incremento anual entre el 3% y el 7% de las tasas mundiales de melanoma cutáneo. Las tasas actuales son tres veces superiores a las de hace 40 años. De hecho las tasas de incidencia de este tumor en individuos de raza blanca aumentan a un ritmo más rápido que cualquier otra forma de cáncer, excepto en el caso del carcinoma de pulmón en mujeres. Algunos investigadores han denominado este hecho como “epidemia del melanoma”.

La tasa de incidencia anual (TEE) en ambos sexos registrada en el mundo es de 3 casos por 100.000 habitantes y año (3/100.000). Sin embargo, si nos referimos únicamente a países con un alto nivel de desarrollo, ésta se eleva significativamente (x3), mientras que si el nivel de desarrollo es más bajo la TEE llega a reducirse hasta tres veces. Las tasas de incidencia estandarizadas más altas del mundo se registran en Australia y Nueva Zelanda (TEE de 35,1/100.000), Europa del Norte (TEE de 14,6/100.00 habitantes) y Norteamérica (TEE de 13,8/100.000), debido a la predominancia de individuos con piel clara en estos países (14, 20). En la raza negra, asiáticos o sudamericanos es un tumor infrecuente, llegando a tener éstos hasta 20 veces menos riesgo de padecer esta neoplasia que en individuos de raza blanca (Figura 5).

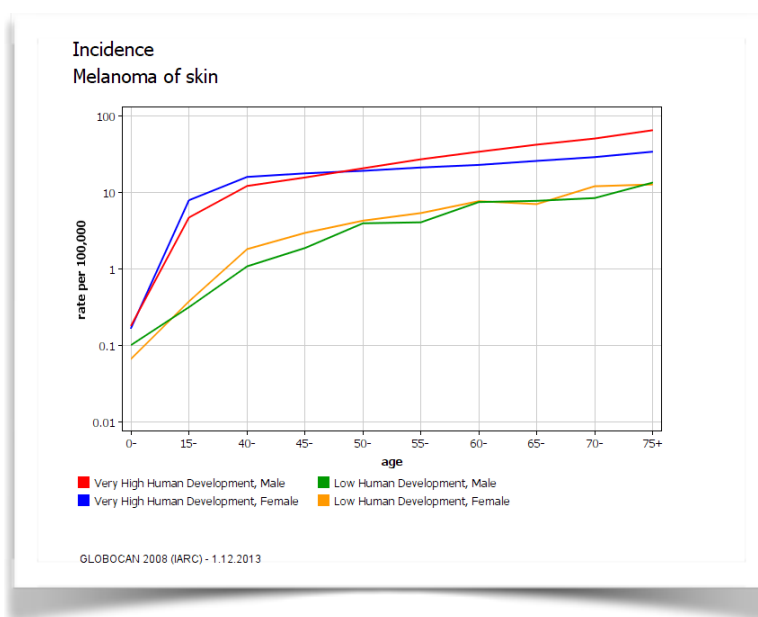


Figura 5: Incidencia del melanoma cutáneo por sexos en países con diferente nivel de desarrollo (20).

En Australia la tasa ajustada por edad es de 34,9/100.000 y en Nueva Zelanda de 35,8/100.000. Es aquí donde se registran los datos mundiales de incidencia de melanoma más altos en el periodo en estudio, en concreto en el estado de Queensland. Por el contrario, las tasas más bajas se registran en Asia y Africa, donde las tasas ajustadas por edad son 0,5/100.000 y 1,1/100.000 habitantes, respectivamente (Tabla 1) (14).

	INCIDENCIA		MORTALIDAD		PREVALENCIA A LOS 5 AÑOS	
	Nº	TEE	Nº	TEE	Nº	TEE
Mundo	232130	3,0	55489	0,7	869754	16,7
Regiones más desarrolladas	191066	9,6	36265	1,5	758682	73,0
Regiones menos desarrolladas	41064	0,8	19224	0,4	111072	2,7
Africa	6632	1,1	3623	0,6	19611	3,1
América latina y Caribe	13731	2,2	4421	0,7	38192	8,7
Europa	100442	8,6	22212	1,6	391315	62,5
Asia	21830	0,5	11743	0,3	57392	1,8
Oceania	14980	29,8	2147	3,8	59674	207,9
Australia/Nueva Zelanda	14738	35,1	2019	4,1	59044	267,0
Europa Central y del este	20465	4,5	7821	1,6	72395	29,0
Europa del Norte	23311	14,6	3948	2,0	92731	111,9
Europa del Sur	19247	8,1	4045	1,3	76328	57,0
Europa del oeste	37419	12,1	6398	1,6	149861	93,7
Nueva Zelanda	2473	35,8	377	4,7	9923	279,3
España	5004	6,9	967	1,0	19792	49,9

TABLA 1: Incidencia, mortalidad y prevalencia del melanoma cutáneo en lugares de relevancia epidemiológica en ambos sexos (14).

Existe por tanto, una diferencia evidente en las tasas de incidencia de países desarrollados respecto a los menos desarrollados. Mientras en los primeros la incidencia ajustada es de 9,6/100.000, en los últimos desciende a 0,8/100.000 personas, es decir presentan hasta 12 veces menos riesgo de desarrollar esta neoplasia (Figura 6).

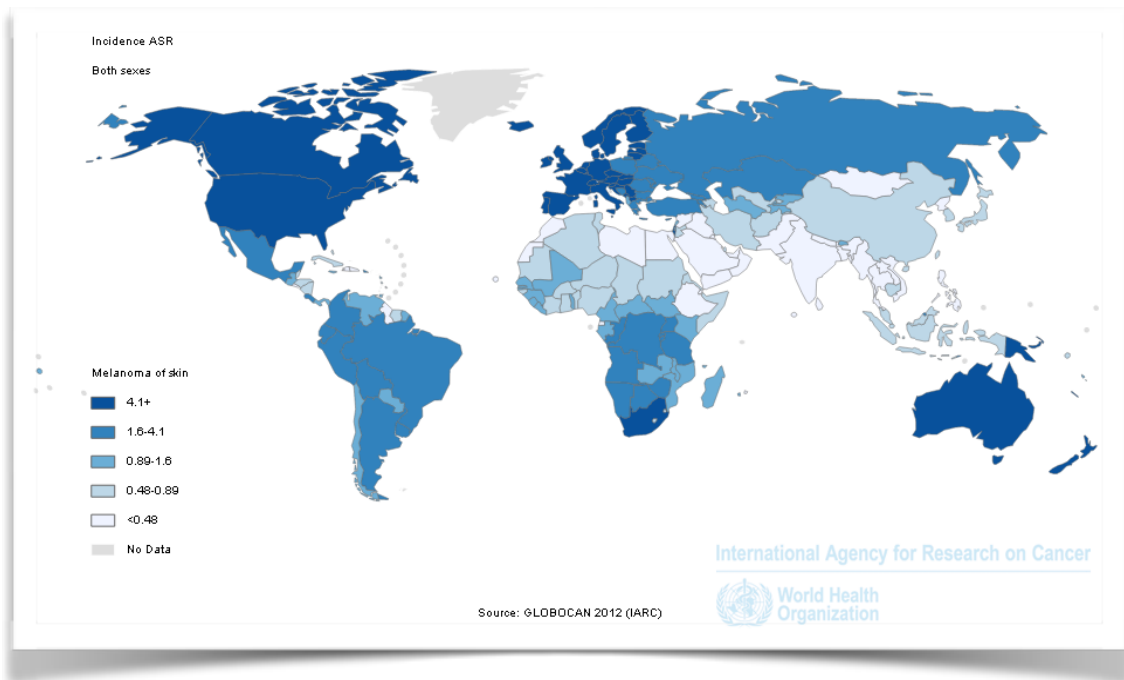


Figura 6: Distribución epidemiológica mundial del melanoma cutáneo (14).

Esto es lo que explicaría las tasas de incidencia más altas del mundo registradas en zonas como Australia y América del Norte, donde la relativa proximidad al ecuador permite que la radiación ultravioleta que reciben sea más elevada que en otras regiones más alejadas. Esto también explica que dentro de cualquiera de los territorios citados la incidencia para este tumor decrezca cuando nos alejamos del ecuador. Además, la mayor parte de la población que reside en ellos procede de la inmigración de europeos, que presentan fototipos de piel bajos propios de la raza blanca (Figuras 7 y 8).

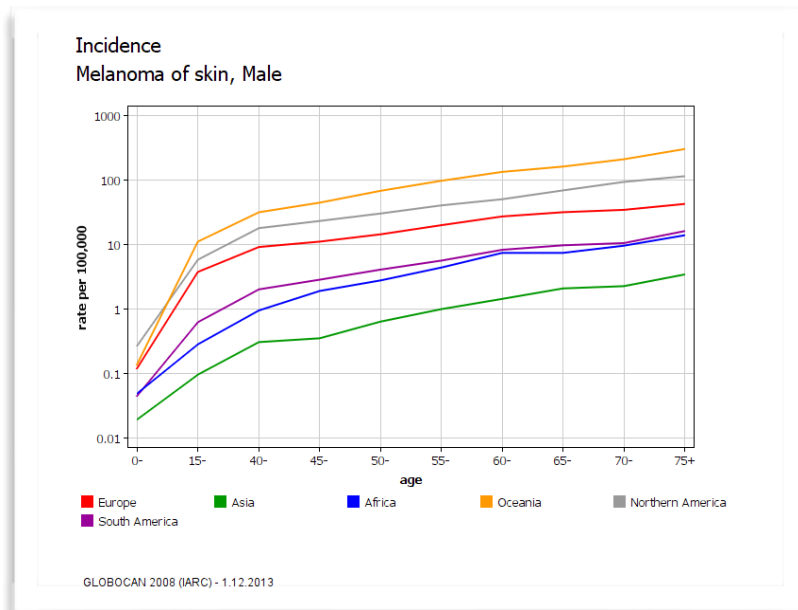


Figura 7: Incidencia del melanoma cutáneo en hombres en Europa, Asia, Africa, Oceania y América (20).

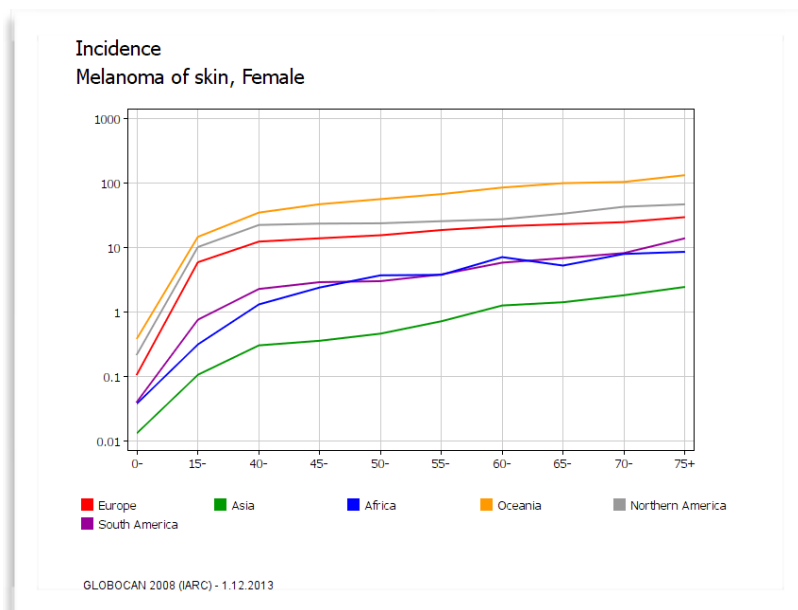


Figura 8: Incidencia del melanoma cutáneo en mujeres en Europa, Asia, Africa, Oceania y América (20).

Las tasas mundiales más bajas se han recogido en países del continente africano y del asiático, donde la población residente presenta fototipos de piel altos más adaptados para soportar índices de radiación ultravioleta elevados. Además no existe en estos territorios una cultura de ocio en torno a la exposición solar tan acusada como en los países de incidencia alta. Al contrario, sus habitantes por razones culturales se cubren con ropajes amplios que actúan como pantalla de protección.

Existe por tanto un gradiente en la distribución epidemiológica del melanoma en función del nivel de desarrollo del continente en cuestión (Figura 9). Esto puede deberse al hecho de que los países más desarrollados se encuentran habitados en gran parte por inmigrantes con fototipos cutáneos adaptados a su lugar de procedencia (fototipo bajos o pieles claras). En los territorios de residencia están sometidos a altas intensidades de radiación ultravioleta para las que un fototipo de piel bajo no está adaptado, con los consecuentes efectos cutáneos que esto conlleva (24).

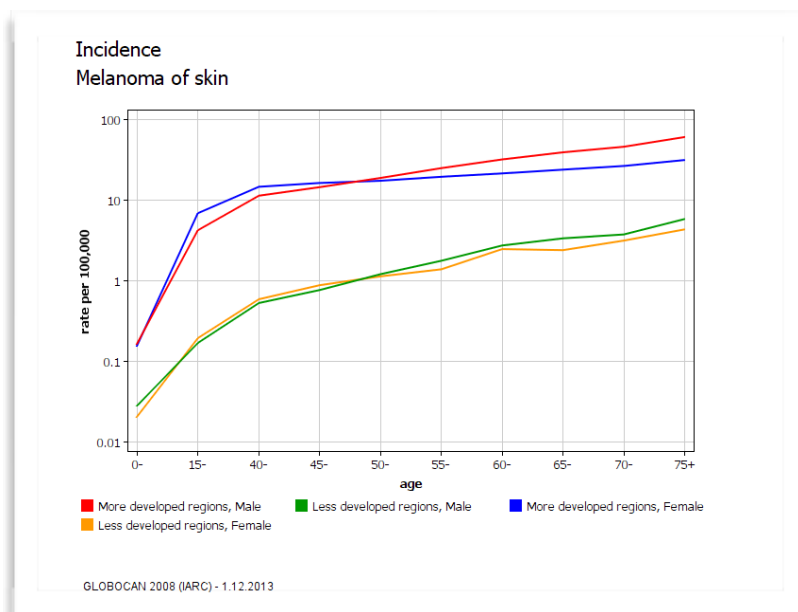


Figura 9: Incidencia del melanoma cutáneo en regiones con distinto nivel de desarrollo en ambos sexos (20).

Al igual que lo que ocurre con Norteamérica y Australia, en Sudáfrica para el continente africano y en Israel para el asiático, las tasas son más elevadas respecto a sus países vecinos, debido a que su población procede en su mayor parte de inmigrantes de piel clara (25).

Cifras europeas de melanoma cutáneo

En Europa el panorama cambia sustancialmente. Las tasas de incidencia registradas son intermedias y los valores más elevados de incidencia de melanoma se registran en los territorios más alejados al ecuador, paradójicamente (Figura 10).

En Europa del norte la TEE registrada es de 14,6/100.000 habitantes, mientras que en la Europa del sur la TEE se reduce a casi la mitad (8,1/100.000) (14). Este hecho puede explicarse por la costumbre socialmente establecida de los habitantes de los países nórdicos, que además presentan fototipos de piel bajos, de realizar actividades de turismo a regiones más soleadas de la cuenca mediterránea donde se practican patrones de exposición solar intensos.

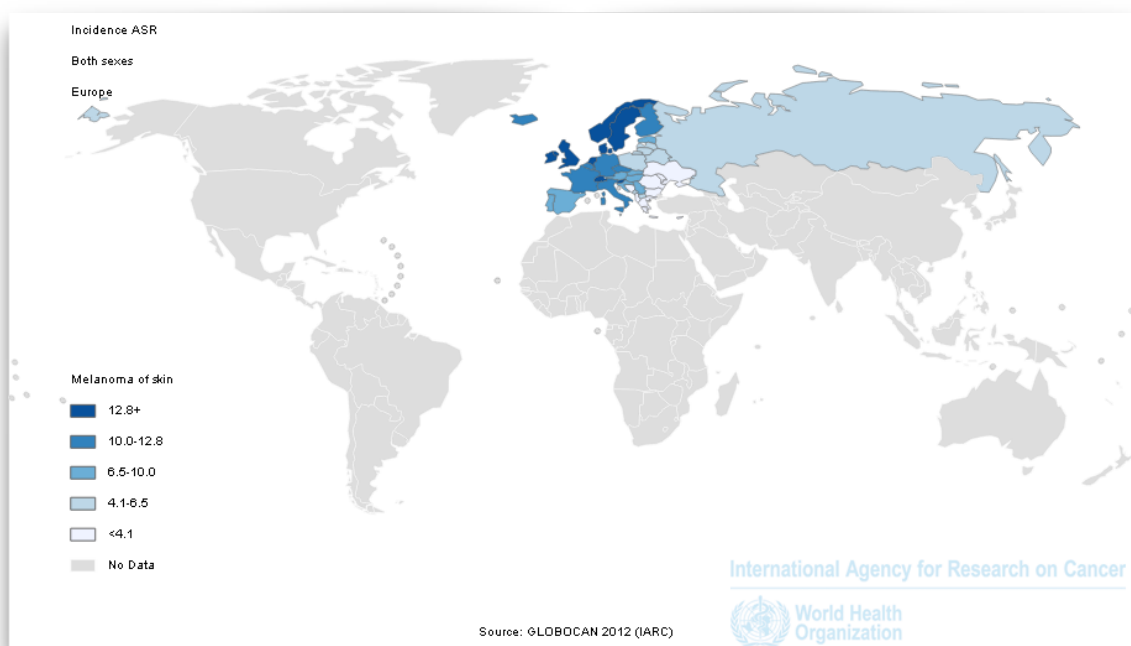


Figura 10: Distribución del melanoma cutáneo en Europa (14).

Las tasas más bajas proceden de países de Europa central y del este. Sin embargo, en zonas de alta montaña, debido a una radiación ultravioleta más intensa, la tasa de incidencia de melanoma cutáneo aumenta respecto a sus países vecinos (23). Esto es lo que ocurre con Austria (9.9/100.000) y Suiza (20.3/100.000). Es este último junto con Dinamarca (19.2/100.000) y Noruega (18.8/100.000), los países con la tasa de incidencia más alta de toda Europa (14).

Cifras de melanoma en España

España pertenece en términos epidemiológicos de distribución de melanoma a los territorios de Europa del Sur, y por tanto, de acuerdo al patrón de distribución inversa característico del continente europeo, presenta tasas de melanoma intermedio-bajas (Figuras 11 y 12) (18).

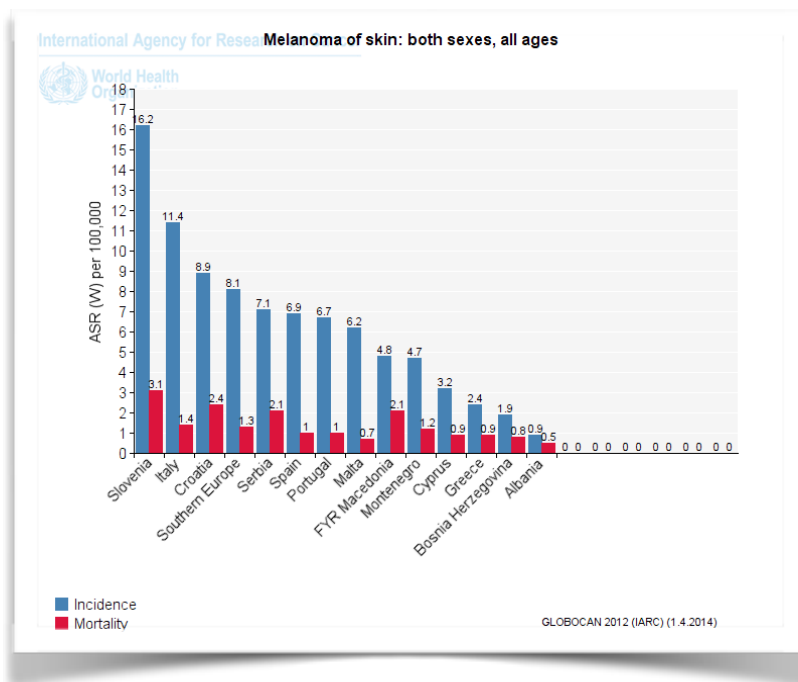


Figura 11: Melanoma cutáneo en Europa (14).

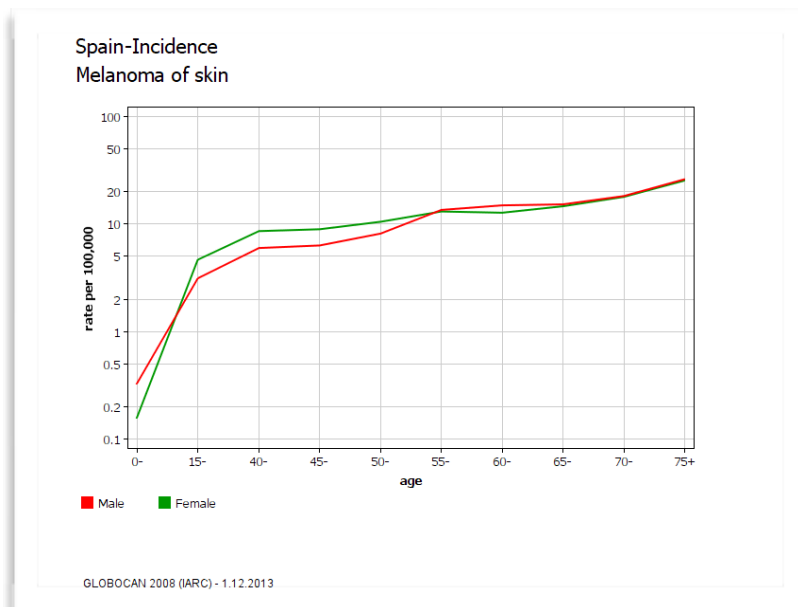


Figura 12: Melanoma cutáneo en España, distribución por edad (20).

En la cuenca mediterránea la tasa es de 5-7 diagnósticos por cada 100.000 habitantes y año (6.9/100.000) (14). El melanoma cutáneo en España constituye el 6º tumor maligno más frecuente en la población de menos de 50 años (Figura 13).

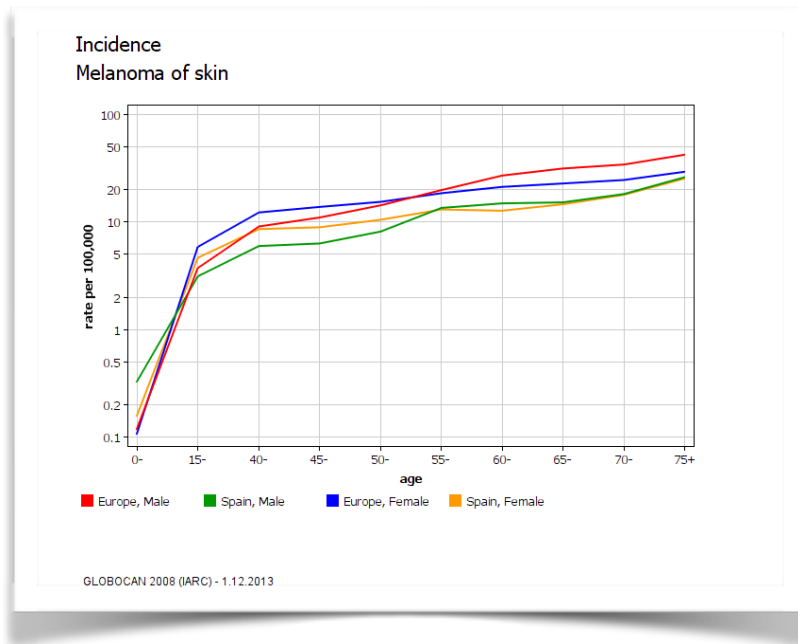


Figura 13: Incidencia del melanoma cutáneo en España, distribución por edad (20).

A pesar de no encontrarse aún en todas las comunidades, son cada vez más los registros de cáncer que recopilan la incidencia de melanoma en nuestro país. Los registros existentes únicamente representan un porcentaje de la población española, que actualmente puede llegar a ser la cuarta parte de la misma. Desde los registros más antiguos de Zaragoza, Tarragona y Navarra, se ha observado un incremento progresivo en la incidencia del melanoma de forma progresiva, tal y como ocurre en el resto del mundo, llegando a triplicar las tasas ajustadas en el año 2002 (26). La tasa ajustada más alta se encuentra en Tarragona para las mujeres (8,7/100.000), y en Navarra para los hombres (6,6/100.000). En el caso de Tarragona las tasas ajustadas registradas en 2002 respecto a las de 1978 llegan casi a quintuplicarse.

Según estudios recientes que analizan los registros de cáncer, en España la tasa de incidencia se ha multiplicado diez veces en 20 años (26). La incidencia máxima por sexos es mayor en mujeres. Mallorca, Tarragona, Navarra, Murcia y Gerona son las regiones con las incidencias más altas registradas (Tabla 2). En cuanto a la edad, el 50 % de los melanomas aparecen en individuos de menos de 50 años, y el 30% en menores de 45 (21).

	1978-1982		1983-1987		1988-1992		1993-1997		1998-2002	
	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H
Asturias					3,9	2,1	4,3	2,9	5,8	3,4
Cuenca							3,7	3,2	2	3,3
Islas Canarias							3,6	2,5	4,8	3,9
País Vasco			3,2	2,4	4,2	3			6,6	4,9
Albacete					1,7	2	5	3,2	4,8	5
Zaragoza	1,4	2,2	2	2,3	3,3	2,3	3,3	2,7	4,2	4
Murcia			2	1,5	4,4	2,8	5,4	4,1	7	6,5
Girona							6,4	4,1	6,6	5,2
Tarragona	1,8	1,7	2,8	2,1	3,2	3,5	5,4	5,3	8,7	6,4
Granada			2,7	2,2	3,9	3,1	6,1	4	4,8	4,3
Navarra	2,4	2,2	4	2,9	3,6	3,3	5,8	4,5	7,5	6,6
Mallorca					3,9	3,8	5,5	5,3		

Tabla 2: Incidencia del melanoma cutáneo en mujeres y hombres en los registros de Cáncer españoles entre 1978-2002 (21).

Mortalidad y supervivencia

Teniendo en cuenta que la incidencia del melanoma cutáneo ha aumentado de forma significativa en los últimos años y su característica variación geográfica, sería lógico pensar que esto también sucede con la mortalidad. Y así es, aunque también es necesario tener en cuenta el nivel de desarrollo de un país y las infraestructuras en el ámbito clínico-asistencial con las que cuenta para el cálculo de la mortalidad. De esta forma, en países desarrollados donde a la vez que la incidencia aumenta se ponen en marcha potentes campañas de prevención, la mortalidad disminuye y será menor que la prevista, y por tanto la supervivencia aumenta. Tal es el caso de Australia, donde la relación incidencia/mortalidad es de hasta 7-10, mientras que en países en vías de desarrollo esta relación baja a 2 (Figura 14). Por tanto, este incremento de mortalidad ha sido a expensas de un aumento a un ritmo inferior al de la incidencia.

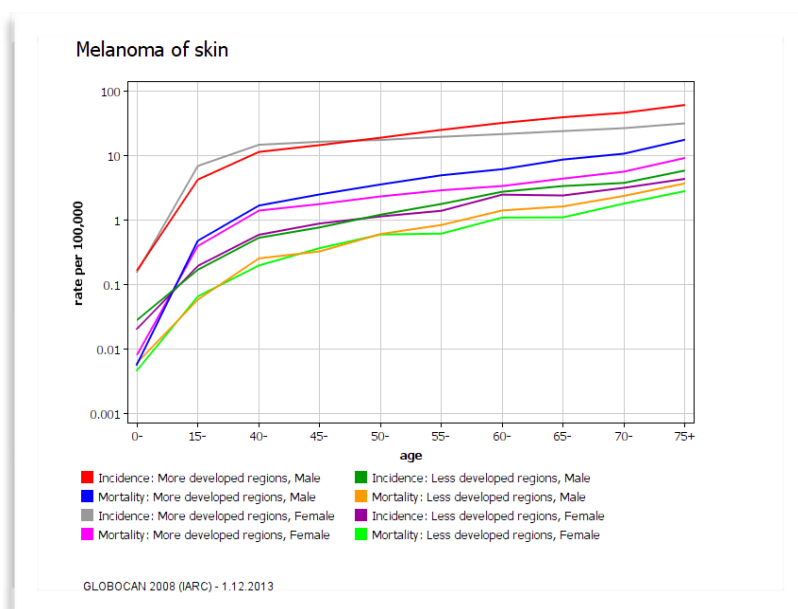


Figura 14: Incidencia y mortalidad en regiones con diferente nivel de desarrollo (20).

La tendencia de la mortalidad desde el año 1990 en países desarrollados se muestra hacia una disminución de las tasas en personas jóvenes, mientras que en individuos de edad más avanzada este hecho no está totalmente confirmado (27). Mientras que la incidencia tiende a ser mayor

en mujeres que en hombres, con la mortalidad ocurre la tendencia opuesta, presentando cifras más elevadas en el sexo masculino (Figuras 15 y 16) (24).

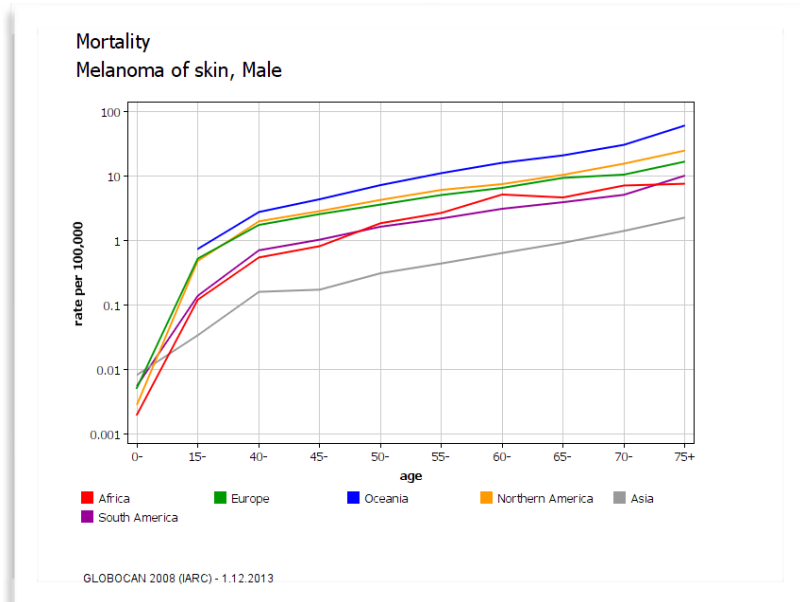


Figura 15: Mortalidad del melanoma cutáneo por continentes en hombres (20).

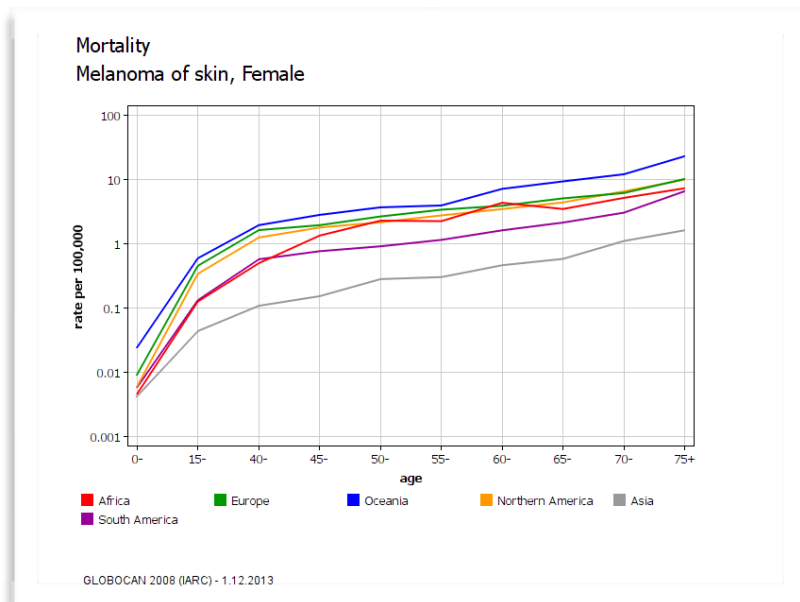


Figura 16: Mortalidad del melanoma cutáneo por continentes en mujeres (20).

En los últimos años, debido a la implementación de campañas de prevención adecuadas y a la instauración de protocolos de tratamientos estructurados más eficaces, la supervivencia del

melanoma cutáneo ha aumentado considerablemente. De esta forma, en los países donde la incidencia del melanoma es alta, también lo es la supervivencia, sobre todo a expensas de un diagnóstico cada vez más precoz de melanomas en estadios localizados.

La supervivencia en hombres es menor que en mujeres, y en raza negra y asiáticos se registran tasas inferiores de supervivencia que en la raza blanca, pese a que la frecuencia de la enfermedad en estos grupos es muy baja. Esto puede deberse a un diagnóstico de este tumor más complejo en estos grupos poblacionales debido a la pigmentación más oscura de su piel, o a un acceso más limitado a los recursos clínico-asistenciales, lo que lleva a diagnosticar la enfermedad cuando esta se encuentra en estadios más avanzados (28).

La mortalidad registrada en España para el melanoma cutáneo según el estudio GLOBOCAN 2012 es de 1.0 por cada 100.000 habitantes/año, mientras que la supervivencia relativa para el melanoma en España es del 83,5% a los 5 años (14).

Incidencia de melanoma cutáneo en el mundo

La organización mundial de la salud (WHO) mediante el estudio GLOBOCAN presenta la información acerca de la distribución epidemiológica del melanoma en el mundo, en Europa y en España, desglosando los datos por edad y sexo. Las cifras de incidencia y mortalidad van referidas para todas las edades, mientras que la prevalencia a 5 años es sólo para la población adulta. Se utilizan tasas de incidencia estandarizadas por edad y por 100.000 habitantes, teniendo como referencia la población estándar mundial. Una tasa estandarizada por edad es la tasa que una población debería tener si tuviera una estructura estándar de edad. La estandarización es necesaria cuando se comparan varias poblaciones que difieren respecto a la edad, porque la edad tiene una potente influencia en el riesgo de cáncer. Los valores recogidos por la WHO se refieren al estudio 2008 y al 2012 (14, 20, 29).

Los datos respecto al número de habitantes y la incidencia de melanoma cutáneo en el mundo reflejados a continuación son referidos al estudio GLOBOCAN de 2012 (Figuras 17 y 18).

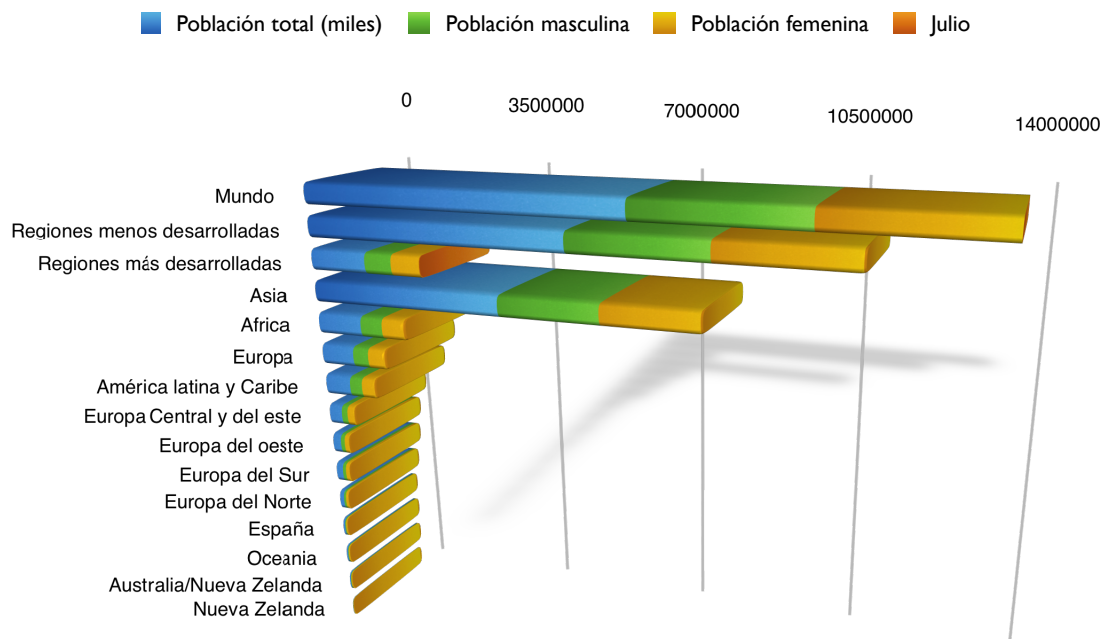


Figura 17: Distribución de la población mundial, en miles. Datos en tabla 10 (20).

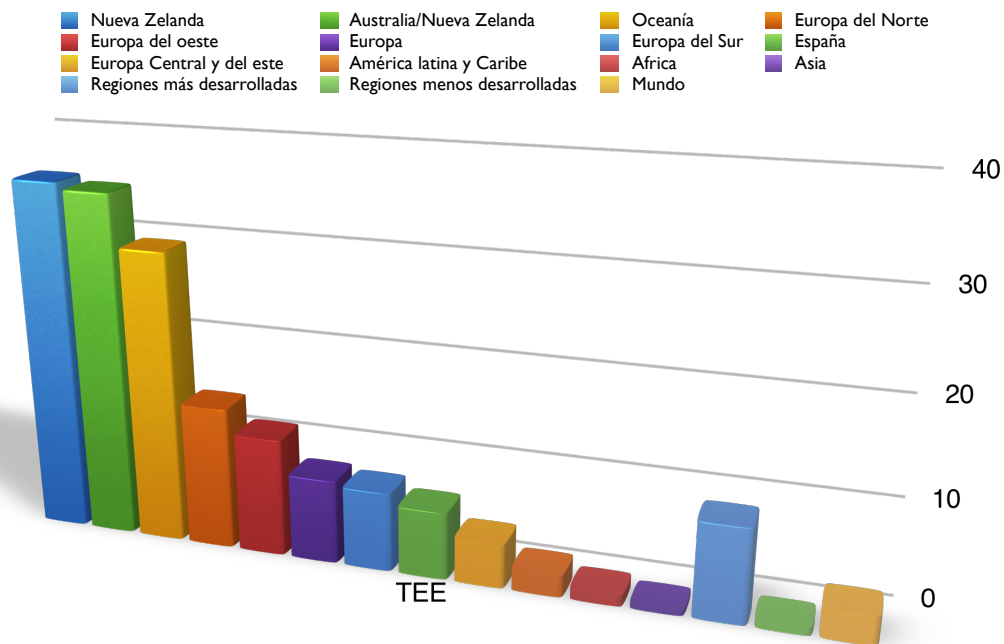


Figura 18: Tasa de incidencia de melanoma cutáneo estandarizada por edad. Tasas crudas y estandarizadas por edad por 100.000 habitantes y año. Datos en tabla 11 (14).

Factores de riesgo

Se han identificado multitud de factores relacionados con el desarrollo de esta neoplasia, aunque en no muchos de estos casos ha sido confirmada una relación directa entre ellos.

La exposición a radiación ultravioleta solar y los antecedentes personales de melanoma son los dos factores de riesgo que más estrechamente se relacionan con el desarrollo de melanoma (30-32). El fototipo de piel y la exposición a fuentes de radiación ultravioleta artificial utilizadas frecuentemente para el bronceado de la piel, también se han relacionado con el riesgo de padecer melanoma. Sin embargo, esta relación no ha sido totalmente comprobada en el caso de exposiciones solares continuas, de sustancias químicas o determinados hábitos dietéticos (33-35).

La **radiación ultravioleta** solar constituye el principal factor ambiental con una demostrada relación respecto al desarrollo de melanoma, sobre todo determinados patrones de exposición en edades tempranas de la vida (36). Este efecto de la radiación ultravioleta se ve potenciado cuando la piel sobre la que incide presenta unas características fenotípicas determinadas. En concreto, son las pieles poco pigmentadas correspondientes a fototipos bajos las que más impacto negativo reciben. La radiación ultravioleta, tanto la de tipo A como B, origina estrés oxidativo celular y mutaciones genéticas directas por generación de dímeros de pirimidina (37). El melanocito normal que sufre estas mutaciones genéticas va adquiriendo de forma acumulativa, características que modifican su capacidad de diferenciación celular y de apoptosis. De esta forma, el melanocito se convierte en un fenotipo maligno que adquiere la capacidad de inmortalidad celular, crecimiento independiente a factores exógenos, angiogénesis, inhibición de la respuesta inmune, invasión tumoral y metástasis. Entre los mecanismos genéticos implicados están la inactivación de genes supresores de tumores (gen CDKN2A y CDKN2B), y la activación del oncogén BRAF (38).

También se ha señalado al agujero de ozono atmosférico como posible factor de riesgo, ya que una disminución en su espesor aumentaría significativamente la cantidad de UVB y una proporción aún mayor de UVA alcanzaría la superficie terrestre, según modelos teóricos. Sin embargo, la implicación de este factor sobre el desarrollo de tumoraciones cutáneas malignas en el ser humano no ha podido ser confirmada por la comunidad científica (39).

Los patrones de exposición solar que se han asociado al riesgo de padecer melanoma son los correspondientes a actividades vacacionales recreativas y de ocio. Esto es lo que se conoce como un patrón intermitente intenso, característico de determinadas regiones de costa. Por el contrario, la exposición solar continua típica de trabajadores al aire libre no se ha vinculado

con el riesgo de desarrollar las formas más frecuentes de melanoma cutáneo. La explicación a este hecho puede hallarse en el hecho de que estos últimos presentan una piel más bronceada, y por lo tanto con una pigmentación que minimizaría el potencial daño lesivo de la radiación ultravioleta. Además, este patrón disminuye el riesgo de padecer quemaduras solares, hecho que multiplica el riesgo de melanoma, sobre todo cuando éstas se padecen en la infancia (36).

Los estudios que analizan la incidencia de melanoma y lo relacionan con la localización geográfica de los individuos, han puesto de manifiesto que las tasas de melanoma se incrementan en personas con fototipos de piel bajos de países próximos al Ecuador. Además, en poblaciones de sujetos que han emigrado y se encuentran sometidas a dosis de radiación ultravioleta más elevadas en los países de destino que en los de origen, las tasas de melanoma también se incrementan (30). Esto refuerza la idea de una compleja relación causa-efecto entre la radiación ultravioleta y el riesgo para desarrollar melanoma.

El fototipo de piel es la capacidad que presenta la piel para asimilar la radiación ultravioleta. De esta forma, los fototipos de piel bajo se corresponden con pieles claras que se broncean poco mientras que los altos se corresponden a pieles muy pigmentadas. Las características de la piel vienen genéticamente determinadas, por lo que la **predisposición genética** puede ser reseñada como un factor de riesgo para el desarrollo de melanoma. La piel blanca presenta de 17 a 27 veces más riesgo de desarrollar melanoma que la raza negra. El riesgo también es más alto si se trata de individuos con ojos claros y en pelirrojos (40). Además, la presencia de nevus displásicos incrementa el riesgo de 10 a 30 veces, llegando a multiplicar estas cifras si además presentan antecedentes familiares o personales de melanoma cutáneo. El nevus melanocítico congénito (Figura 19), aumenta el riesgo de 5 a 20 veces y otros nevus de histología melanocítica (lentigo maligno, nevus azul, displasia melanocítica, etc), han demostrado también aumentar el riesgo de melanoma al comportarse como lesiones precursoras (41).



Figura 19: Nevus melanocítico congénito.

Los antecedentes personales de haber padecido melanoma cutáneo incrementan el riesgo en 10 veces para un segundo melanoma hasta pasados 30 años del primer diagnóstico de melanoma (32). Estos datos sugieren que un porcentaje elevado de los melanomas se desarrollan sobre una piel predispuesta genéticamente. Algunos estudios han encontrado mutaciones en un gran número de melanomas (CDKN2A) (42). De hecho, el factor que más aumenta el riesgo de sufrir melanoma cutáneo es la existencia de antecedentes familiares. Aproximadamente, entre el 8% y el 12% de los melanomas cutáneos se producen en el ámbito familiar, habiéndose identificado mutaciones hasta en el 20-57% de estas familias con 3 o más casos de esta neoplasia. El Síndrome de Melanoma Familiar presenta un patrón de herencia autosómico dominante, siendo la mutación en CDKN2A la responsable en el 20% de los casos. Este síndrome se caracteriza por el desarrollo de esta neoplasia sobre nevus displásicos, la afectación de varios miembros en más de una generación y la afectación de individuos de menos de 40 años. Los tumores pueden ser múltiples al desarrollarse sobre lesiones precursoras y suelen permanecer en un estadio superficial, por lo que presentan un pronóstico más favorable (19). Además, es frecuente que se asocien a otras neoplasias de origen visceral (carcinoma de páncreas, astrocitoma, etc).

Existen otros síndromes familiares que aumentan el riesgo de padecer melanoma hasta en 1000 veces, como es el caso del Xeroderma Pigmentoso. El gen XPD, responsable de esta alteración, está implicado en la reparación de DNA dañado por las radiaciones UV (43).

El **estado inmunológico** del individuo influye de forma crucial en la evolución de esta neoplasia. Es un hecho comprobado que los individuos con algún tipo de inmunodeficiencia presentan mayor riesgo para la enfermedad oncológica, y esto también ocurre para el melanoma cutáneo. En el 25% de los melanomas cutáneos, existen fenómenos de regresión histológica parcial, y hay evidencia de casos con regresión completa de la enfermedad metastásica. El melanoma llega a representar el 11% de los casos de cáncer con regresión espontánea, a pesar de suponer únicamente el 1.8% de todas las neoplasias (44). Un sistema inmunológico competente puede ser el mecanismo responsable. De hecho, los tratamientos que se indican en los pacientes de alto riesgo (IFN, TNF, moléculas diana, etc) son compuestos químicos que interfieren modificando la respuesta inmune.

También han sido estudiados **otros** posibles factores de riesgo para el melanoma cutáneo:

Las cremas de protección solar proporcionan una idea de seguridad frente a la exposición a la radiación solar. Este factor puede llevar a aumentar las horas de exposición al sol, condicionando largos periodos al aire libre durante los que se pueden producir errores en la aplicación correcta y repetida de este agente protector para la obtención de una barrera

cutánea de protección completa frente a la radiación ultravioleta. Probablemente por este hecho, los estudios no han podido demostrar una reducción significativa en la incidencia de melanoma cutáneo. En los colectivos que las emplearon se detectó un incremento de las quemaduras solares asociado a un patrón abusivo de exposición al sol (45).

Las variaciones dietéticas y los compuestos químicos son otros de los posibles factores de riesgo que se han estudiado de forma detallada. Hasta el momento no se ha encontrado una relación significativa que implique un aumento del riesgo de determinadas sustancias químicas con el desarrollo de melanoma (35).

ÍNDICE DE RADIACIÓN ULTRAVIOLETA

Índice de Radiación Ultravioleta (UVI)

Radiación ultravioleta

La radiación ultravioleta corresponde a un espectro de longitud de onda de 100 a 400 nm de la radiación electromagnética. Los efectos biológicos de esta radiación muestran dependencia de la longitud de onda. Por este motivo, se establece una subdivisión del espectro UV en función del efecto biológico producido. Se diferencia radiación ultravioleta tipo A, la que se encuentra entre el intervalo de 315 a 400 nm, radiación UV de tipo B de 280 a 315 nm, y la tipo C de 100 a 280 nm. Cuanto mayor es la longitud de onda de una radiación electromagnética (menor frecuencia), menor energía posee y menor absorción por el medio. Es por ésto, que la radiación ultravioleta tipo C es la más dañina para los seres vivos (radiación germicida). Afortunadamente, toda la radiación ultravioleta tipo C y la mayor parte de la de tipo B (hasta un 90%) son absorbidas por la capa de ozono atmosférico. Por lo tanto, la radiación ultravioleta tipo A llega en mayor proporción a la superficie terrestre (46). Tanto la radiación tipo A, más implicada en cambios profundos de la piel tales como angiogénesis y fibrosis dérmica, como la de tipo B, más relacionada con quemaduras y cambios neoplásicos, son perjudiciales para los seres vivos (47).

Efectos de la radiación UV

La exposición continuada a esta radiación ocasiona múltiples efectos sobre la salud. Entre los efectos agudos cabe destacar el eritema solar; la pigmentación cutánea, quemaduras de piel y queratoconjuntivitis. La exposición crónica a esta radiación puede generar envejecimiento prematuro de la piel, nevus y efélides, cataratas o cáncer de piel no melanoma y melanoma. El cáncer de piel tipo epidermoide está claramente relacionado con la dosis acumulada de radiación UV, bien por daño directo en el ADN o como consecuencia de la modificación de la respuesta del sistema inmunitario, originando lesiones precursoras, como las queratosis y queratitis actínica, que más tarde se transformarán en verdaderas lesiones neoplásicas (48).

La radiación UV tipo B es el principal agente relacionado con las neoplasias de piel, aunque la de tipo A también tiene un papel carcinógeno importante. Con respecto al carcinoma de piel tipo basocelular y al melanoma, la relación con la exposición a la radiación UV también parece probada, aunque no totalmente esclarecida. De hecho, este tipo de lesiones muestran relación

con determinados patrones de exposición a la radiación que tienen que ver con actividades ocio-recreativas. En concreto, parece que la exposición en edades tempranas, de forma intensa e intermitente, incluso con quemaduras epidérmicas, son los que se relacionan con este tipo de tumores de piel (49).

Sin embargo, la radiación ultravioleta también posee efectos beneficiosos para la salud cuando las dosis de exposición son las óptimas. La síntesis de vitamina D es uno de estos efectos directos saludables. Esta vitamina interviene en el metabolismo del calcio y del fósforo, así como en la remodelación ósea. Estudios recientes también la involucran en la prevención de determinados tipos de cánceres y de enfermedades autoinmunes. Se estima que 15 minutos de exposición de todo el cuerpo en verano al mediodía (1 MED) sería comparable a la ingesta de 10.000 unidades de vitamina D3 (250 microgramos) (50).

Por lo tanto, las recomendaciones acerca de las dosis óptimas de radiación ultravioleta que aportan un efecto beneficioso para la salud sin llegar a incrementar el riesgo de desarrollar cáncer de piel no son sencillas. Esto es debido a que los efectos dañinos de la radiación UV no dependen únicamente de la dosis total recibida sino también de la sensibilidad de cada individuo, determinada por el grado de pigmentación cutánea de cada sujeto (51).

Indicadores del nivel de radiaciones UV

Para el estudio de los efectos biológicos de la radiación UV se han establecido de forma experimental una serie de indicadores que ayudan a comprender la respuesta de los tejidos al espectro ultravioleta. El intervalo de radiación electromagnética en estudio es el correspondiente a 280-400 nm (radiación tipo A y B), puesto que longitudes de onda inferiores son retenidas en la atmósfera. El efecto biológico más conocido es el enrojecimiento cutáneo (eritema) derivado de una sobrexposición a la radiación solar. El coeficiente de acción eritemática de Mckinlay y Diffey establece que el efecto eritema de la radiación UV es máximo a partir de 280 nm y se va incrementando conforme aumenta la longitud de onda de la radiación (52-54).

La irradiancia efectiva eritemática hace referencia a la intensidad de radiación UV necesaria para producir eritema. Está expresado en unidades de potencia por superficie. Para completar el concepto se introduce un parámetro fundamental en la fórmula de irradiancia efectiva eritemática, el tiempo de exposición. De esta forma aparece la dosis eritemática mínima, definido como la mínima irradiación necesaria para producir eritema tras un tiempo de exposición determinado. Por convenio, se toma como referencia 1 MED la irradiación a 210 J/

m² del fototipo cutáneo II (piel blanca ligeramente pigmentada) durante 10 minutos. Sin embargo, en pieles poco pigmentadas la MED será de un valor más bajo que en pieles pigmentadas, puesto que es necesaria una mayor irradiancia para saturar la mayor cantidad de melanina y generar un enrojecimiento en pieles de fototipos altos (55). Por lo tanto, la dosis efectiva de radiación ultravioleta que produce un eritema observable en la piel humana sin que haya habido exposición previa representa un concepto fundamental definido como dosis eritematológica mínima (MED).

UVI: Definición

Con el objetivo de aportar a la población datos de fácil comprensión acerca de la intensidad de la radiación ultravioleta para un momento y un lugar determinados, de tal forma que permita tomar la decisión de forma personal y responsable sobre los tiempos de exposición adecuados, surge el concepto de índice de radiación ultravioleta (UVI). Este es un indicador de la intensidad de radiación solar UV con acción eritemática (56). Se obtiene a partir de una ecuación matemática integral que tiene en cuenta la irradiancia solar normalizada por el espectro de acción para la aparición de eritema en piel humana recomendado por la CIE y que fue propuesto por McKinley y Diffey (54), por el que se obtiene la irradiancia solar efectiva, que multiplicada por una constante de valor 40 nos proporciona el UVI. Está definido para una superficie horizontal, expresado como un valor absoluto mayor a 0, y cuanto mayor es este valor mayor es la probabilidad de aparición de efectos adversos cutáneos y antes se producen estos. La organización meteorológica mundial ha establecido las unidades de UVI en 25 W/m² o 90 J/m²/h. De esta forma, se obtiene un número adimensional que suele aproximarse al número entero más próximo. Este valor se encuentra normalmente en el intervalo 0-15, y constituye el parámetro estándar más indicado para informar a la población de los efectos nocivos de la exposición continuada a la radiación UV sin protección (57). No obstante, no es el único válido, ya que se pueden establecer equivalencias entre UVI y MED/h.

$$I_{uv} = Ker \times \int E_{\lambda} \times Ser(\lambda) d\lambda$$

E_{λ} es la irradiancia espectral solar (en W/m² x nm) a la longitud de onda λ
 $d\lambda$ es la diferencia de longitud de onda utilizado en la integración
 $Ser(\lambda)$ es el espectro de acción de referencia para el eritema
 Ker es una constante igual a 40 m²/W

UVI: Obtención

Existen dos formas de obtener el UVI, mediante mediciones instrumentales o con modelos de predicción (58). La medición de la irradiancia solar puede hacerse con un espectrorradiómetro o con un detector de banda ancha calibrado (Figura 20). En ambos casos, con o sin la aplicación de la integral definitoria, se obtiene el valor del UVI. Los modelos predictivos precisan de parámetros referentes al ozono y aerosoles de la atmosfera, así como de la nubosidad pronosticada que son proporcionados por fuentes institucionales (AEMET, NOAA). La intensidad de la radiación UV varía a lo largo del día, por lo que las medidas de UVI comunicadas suelen corresponder al valor máximo previsto o al valor medido en intervalos entre uno y diez minutos del mediodía solar (de las 10 a las 14 horas), que es cuando se recibe hasta el 60% de la radiación solar total diaria. Si existe nubosidad variable, el valor del UVI se presenta como un intervalo de valores en lugar de un número entero.



Figura 20: Diferentes tipos de medidores de radiación solar (fuente AEMET).

UVI: Introducción histórica

Las primeras referencias al UVI aparecen en el año 1992, en los servicios de medioambiente atmosférico de Canadá (AES), que informa del UVI en una escala de 1-10 con el objetivo de proporcionar una educación pública acerca de los comportamientos saludables respecto a la exposición solar. Con anterioridad, en 1982 en Australia y Nueva Zelanda, registran y publican los valores MED diarios para algunas ciudades durante los programas informativos de televisión y radio. Por lo tanto, ante los primeros indicios epidemiológicos de un incremento desproporcionado en las tasas de cáncer de piel, los países que sufren un mayor impacto desarrollan herramientas con el objetivo de poner en marcha campañas de sensibilización

sobre los peligros de la radiación UV. Por último en 1995, la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO), la Organización Meteorológica Mundial (OMM/WMO) y la Comisión Internacional de Protección contra la Radiación No Ionizante (CIPRNI/ICNIRP) acuerdan estandarizar las medidas de intensidad de radiación UV y definir un índice más sencillo, para concienciar a la población de los efectos negativos de la exposición a la radiación UV y de la necesidad de aplicar medidas de protección (57).

UVI: Factores influyentes

La relevancia del UVI respecto al resto de indicadores de la radiación ultravioleta reside en su ámbito de aplicabilidad y la facilidad de comprensión. Aportando un número entero dentro de un intervalo de valores determinado, se consigue tener conocimiento de la intensidad de la radiación ultravioleta real a la que se está expuesto en un momento determinado, salvando todos los factores que pueden modificar esta magnitud. Dicho de otro modo, la intensidad de la radiación ultravioleta que llega al tope de la atmósfera no es la misma que la que alcanza la superficie terrestre, sino que se ve influenciada por multitud de factores. Los principales factores condicionantes de la intensidad de la radiación ultravioleta son los siguientes:

-Factores que disminuyen el espesor atmosférico a atravesar por la radiación UV:

La latitud, la hora del día y el momento del año actúan modificando la oblicuidad de los rayos solares, puesto que cuanto menos oblicuamente penetra esta radiación respecto al plano horizontal menor espesor de atmósfera a atravesar, menor absorción de esta radiación y mayor porcentaje que alcanzará la superficie terrestre. Áreas cercanas al ecuador terrestre presentan menor oblicuidad de la radiación solar. La altitud del terreno en cuestión también es un factor determinante, puesto que a mayor altitud menor espesor atmosférico a atravesar por la radiación UV y menor absorción de ésta. De hecho, se asume que por cada 1000 metros de altura, aumenta un 6-12% la intensidad de la radiación UV que alcanza la superficie (46, 56).

-Factores presentes en la atmósfera que modifican la absorción/reflexión de radiación UV:

El ozono atmosférico es responsable de la absorción del 100% de UVC y la mayor parte del UVB. Tanto el agua que conforma la nubosidad atmosférica como los aerosoles en suspensión, actúan sobre la radiación UV por un mecanismo de absorción, reflexión y dispersión. Sin embargo, el 90% de la radiación UV atraviesa nubes poco densas, y un 31% cuando el cielo aparece completamente cubierto. La polución y la presencia de determinados aerosoles en la atmósfera también actúan a través de este mecanismo (46, 56).

-Factores presentes en la superficie receptora que modifican la radiación UV: Se considera que el césped refleja el 3% de la radiación UV, el agua el 5-7%, la arena seca blanca refleja el 15-30%, la espuma blanca el 25% y la nieve el 80-90%. La sombra disminuye la radiación UV recibida en un 50%. La absorción, reflexión y dispersión también reduce la intensidad de la radiación bajo el agua, de tal forma que a 50 cm de profundidad bajo el agua se registra una intensidad de esta radiación del 40% respecto a la registrada en la superficie inmediata (46, 56).

UVI: Clasificación

La relevancia clínica del UVI radica fundamentalmente en que permite obtener un valor cuantitativo de la radiación real en la superficie terrestre a la que están expuestos los individuos y que ya ha sido modificada por los factores condicionantes, puesto que tiene en cuenta la radiación resultante de la influencia de todos estos factores.

Los valores de UVI de 1-2 son reconocidos como bajos, 3-5 se corresponden a moderados, 6-7 es alto, entre 8-10 aparece la denominación de muy alto, y extremadamente alto para 11 o más. Las medidas de protección (gafas de protección al sol, ropa no transparente, cubrir la cabeza con sombrero, cremas de fotoprotección con FP > 30, buscar la sombra, etc), se recomiendan para un UVI mayor a 3, las cuales se van reforzando con incrementos unitarios de UVI (56).

Con el objetivo de conocer con una mayor precisión la incidencia de la radiación UV a nivel terrestre, se han establecido redes de medida de la radiación UV solar a modo de estaciones centinela que periódicamente publican los datos a un nivel comprensible para la sociedad (59). Paralelamente se llevan a cabo estudios de efectividad sobre organismos vivos para comprender los efectos de esta radiación sobre plantas, animales y seres humanos.

UVI: Evolución

Las variaciones periódicas de los niveles de determinados gases en la atmósfera y el cambio climático acelerarán la circulación de aire en la estratosfera desde el ecuador hacia el norte. Se estima que en el año 2060-2070 se recuperará el espesor de la capa de ozono aunque su distribución será asimétrica, existiendo un descenso del ozono en regiones polares, ecuatoriales y tropicales, y un incremento del mismo en latitudes medias y altas del hemisferio norte. El UVI, según algunos autores, disminuirá un 9% en latitudes altas del hemisferio norte, y

se incrementará un 4% en zonas tropicales, y hasta un 20% en latitudes altas del hemisferio sur para el año 2100. Esto incrementará la radiación UV solar en las regiones centrales del globo, ya castigados de por sí con unos actuales UVI elevados por una menor oblicuidad de la radiación UV (182, 183). En las estimaciones de incidencia del cáncer cutáneo se considera que una reducción en el espesor de la capa de ozono de un 1% incrementará en un 3-6% el carcinoma epidermoide, en un 1,7-2,7% el carcinoma basocelular, y en un 1-2 % del melanoma (51).

Modelos experimentales de melanoma cutáneo inducido por radiación UV

Como resultado del incremento progresivo en las tasas mundiales de melanoma y la multicausalidad en la etiopatogenia de este tumor, ha habido múltiples intentos para desarrollar modelos experimentales apropiados con el objetivo de examinar la biología y la historia natural de este tipo de cáncer. En la actualidad se considera que el melanoma cutáneo está relacionado con la exposición a una fuente de radiación UV en individuos genéticamente predispuestos (60). En concreto, son los patrones de exposición intenso-intermitente en edades tempranas más que los crónicos, los relacionados con un mayor riesgo de melanoma, tanto de la radiación UV tipo B como la tipo A (61).

Los melanomas espontáneos aparecen en una amplia variedad de animales, desde invertebrados a mamíferos. Desde 1930 se ha tratado inducir lesiones pigmentadas en animales mediante la aplicación repetida de agentes tóxicos (melanoma en oreja de ratón no híbrido, Harding-Passey). Históricamente se han propuesto multitud de modelos experimentales para el melanoma (62). De hecho se han inducido mediante irradiación UV tumores melanocíticos en perros, ratones, cobayas, hámsters y peces. Sin embargo, y a diferencia de lo que ocurre con la piel humana, en la mayoría de los modelos animales descritos la inducción de los tumores melanocíticos ha precisado de un patrón de irradiación UV crónica, a excepción de un reciente modelo experimental (63, 64). Algunos ejemplos de estos modelos son el cerdo enano Sinclair, caballos de la Camarga, Hámsters sirios, peces *Xiphophorus*, roedores transgénicos, etc (65-69). Por el contrario, sólo existen tres modelos animales de desarrollo de melanoma con aplicación de radiación ultravioleta. Son la zarigüeya de Sudamérica *Monodelphis domestica*, el pez *Xiphophorus hybrids* y el ratón transgénico que sobrexpresas el factor HGF/SF (70).

La abundancia de células pigmentadas en la piel de los peces predispone a estos al desarrollo de tumores pigmentados. Reed y Gordon han descrito la generación de lesiones melanocíticas en el pez espada (género *Xiphophorus*) de forma experimental mediante la irradiación con UVB de cepas procedentes de la hibridación de distintas especies del género. Los estudios ultraestructurales han demostrado la similitud histopatológica entre los melanomas de este pez, roedores e incluso hámsters (71).

Uno de los modelos experimentales en animales mamíferos más conocidos es el publicado en 1976 por Clark sobre la cobaya Weiser-Maple en la que, mediante la aplicación repetida de dimetil benzotraceno (DMBA), consiguió inducir melanoma con un patrón similar al crecimiento radial y vertical, y que finalmente desarrollaba potencial metastásico.

Posteriormente se han propuesto otros modelos en roedores mediante la aplicación de distintos agentes precursores, o mediante la sinergia de la radiación UV de una fuente artificial junto a la aplicación de estos agentes tóxicos. Ley confirmó la producción en la comadreja de Sudamérica de lesiones displásicas melanocíticas con capacidad metastásica mediante la aplicación crónica de radiación UV, sin la necesidad de un carcinógeno como promotor químico (72). La inducción de estas lesiones en animales experimentales mediante la aplicación de radiación UV en patrones intensos intermitentes no se ha podido desarrollar, a diferencia de lo que ocurre con otros tipos de cáncer de piel (carcinomas basocelular y carcinoma epidermoide).

El ratón transgénico del factor de crecimiento HGF/SF, supone un modelo experimental animal para el melanoma cutáneo inducido con radiación UV tipo B (73). Este animal sobreexpresa el factor descrito y sus vías de señalización, las cuales están aún más expresadas en el melanocito que en otros tipos celulares. Se caracteriza porque presenta melanocitos extrafolículos en la piel del tronco, que se sitúan en la unión dermoepidérmica y en la capa epidérmica, lo que confiere una mayor similitud a la estructura cutánea humana que en la mayoría de animales, donde los melanocitos se localizan a nivel folicular exclusivamente. Este modelo experimental es propenso a desarrollar multitud de tumores tras la irradiación crónica con UVB/UVA en la fase adulta. Sin embargo, el melanoma cutáneo no se encuentra dentro de estos tumores. Sólo se induce melanoma en este ratón cuando se aplica una única dosis de UVB/UVA en edades de desarrollo inicial del animal, cuando tiene 3.5 días de vida, y además, este efecto carcinógeno se multiplica si la irradiación se repite a las 6 semanas de edad (64). El melanoma no se produce si sólo se aplica irradiación en adultos (sin la dosis de irradiación en etapa neonatal). Por lo tanto, este modelo comparte multitud de similitudes respecto a la historia natural del melanoma cutáneo en humanos. Por reseñar algunas, en este modelo experimental el melanoma puede aparecer desde estadios iniciales a auténticas fases metastásicas, a nivel histopatológico pueden distinguirse fases pagetoides y de la unión, se han identificado mutaciones genéticas y oncogenes presentes en una gran proporción de melanomas humano, etc. Además, como se ha comentado, se ha comprobado que este tipo de lesiones se desarrollan ante una exposición a la radiación UV en la fase de desarrollo neonatal del ratón. Esto último ha sido comprobado en otros modelos animales, lo que refuerza la hipótesis de la exposición intensa intermitente en edades tempranas de la vida como uno de los factores de riesgo determinantes en el desarrollo de melanoma en mamíferos (74, 75). De hecho en este modelo se ha confirmado la existencia de dos vías distintas de desarrollo mediante irradiación con onda UV tipo A y B (71). En el caso de la radiación UV tipo B se considera que induce un daño directo sobre el DNA independientemente de la existencia de pigmento melánico, mientras que la radiación UV tipo

A inicia un daño indirecto del DNA pigmento-dependiente a través de un incremento del estrés oxidativo en el melanocito.

Por lo tanto, el estudio de las neoplasias melanocíticas en animales de experimentación ha proporcionado una rica información sobre la fotocarcinogénesis de este tumor. De hecho, la aplicación de radiación UV en determinados modelos se ha establecido como un inductor de lesiones melanocíticas, tanto en patrones de irradiación crónicos, más relacionados mediante estudios epidemiológicos con tumores cutáneos epiteliales, como con aplicaciones de radiación UV de forma intensa e intermitente, más asociados con el melanoma.

ESTUDIO CLÍNICO DEL MELANOMA CUTÁNEO

Historia natural

A medida que se acumulan en el melanocito mutaciones genéticas, éste va adquiriendo la capacidad de crecer independientemente de factores exógenos, convirtiéndose en una célula inmortal, que además es capaz de evitar la respuesta inmune y de crear nuevos vasos nutrientes. Las cepas de melanocitos que alcanzan estas cualidades son seleccionadas y finalmente consiguen invadir y destruir estructuras anatómicas vecinas, e incluso diseminarse a sitios distantes en forma de nidos metastásicos.

El fenotipo maligno del melanocito puede aparecer de novo o sobre nevus melanocíticos, más frecuentemente. Se estima que menos del 30% de los melanomas cutáneos son lesiones que aparecen sobre un nevus melanocítico (76). El **patrón de progresión** en forma de crecimiento radial se caracteriza por una extensión tumoral excéntrica confinado a la epidermis o como acúmulos aislados en dermis papilar (<15 células). La capacidad de diseminación es mínima en esta forma de crecimiento. Es la forma de crecimiento característica del melanoma de extensión superficial (MES), melanoma lentiginoso acral (MLA) y del melanoma del lentigo maligno (MLM), al menos en sus fases iniciales de desarrollo. Sin embargo, cuando aparece un patrón de progresión vertical, los melanocitos malignos adquieren capacidad de invasión en profundidad, primero en dermis papilar en nidos de más de 15 células y después en dermis reticular. La pérdida de la cohesión entre células y la ruptura de la membrana basal determina el riesgo de diseminación en forma de metástasis, primero linfáticas y más tarde también por vía hemática. No necesariamente existe una fase radial precediendo al crecimiento vertical, sino que en algunos casos esta fase de crecimiento vertical puede aparecer de forma precoz, como ocurre en el caso del melanoma nodular (77). En cualquier caso, cuando el melanoma adquiere la capacidad de invasión y metástasis, lo hace bien a la piel vecina y tejido celular subcutáneo en forma de micrometástasis y satelitosis, o bien se extiende de forma regional a las vías linfáticas (vasos y ganglios linfáticos), o genera metástasis a distancia en órganos tales como el cerebro, pulmón, hígado o hueso. La capacidad de generar metástasis de cualquier melanoma depende fundamentalmente del estadio en el que se diagnostique. Se acepta que a partir del tercer año de diagnóstico disminuye ese riesgo, y a partir del séptimo desciende hasta un 2%, independientemente del estadio inicial.

Subtipos histológicos

Los subtipos histopatológicos clásicos del melanoma cutáneo son cuatro. Se considera al melanoma cutáneo como una única entidad que dependiendo de diversos factores poco conocidos hasta el momento, evoluciona a una u otra forma histopatológica. Existe una característica fundamental que diferencia a una de las formas respecto de las otras tres. Se trata del tiempo de crecimiento en fase intraepidérmica, que es prolongado en el caso de MES, MLA y MLM (meses o años), mientras que por el contrario en el MN existe una rápida transformación hacia un patrón de crecimiento vertical (78).

Melanoma de extensión superficial (MES)

Llega a representar el 60-70 % de todas las formas clínico-patológicas, lo que constituye el subtipo más frecuente de melanoma cutáneo. Tras un largo periodo de evolución que puede llegar a 5 años, puede transformarse en subtipos más agresivos. Aparece con más frecuencia en el tórax en hombres y en miembros inferiores en mujeres, en ambos casos alrededor de los 45 años (Figura 21).

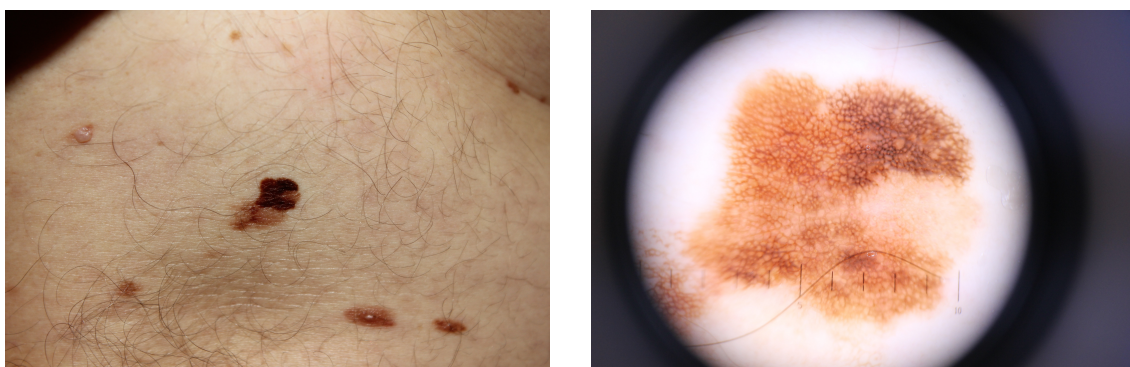


Figura 21: MES e imagen dermatoscópica.

Melanoma nodular (MN)

Ocupa el 10-15 % de los casos, y se comporta de la misma forma que el MES en cuanto a predilección por localización anatómica en sexos. Se trata de una lesión de crecimiento rápido (1 año) y transformación precoz hacia un patrón de crecimiento vertical, lo que lo convierte en un subtipo agresivo localmente y con alto poder de diseminación a distancia (Figura 22).

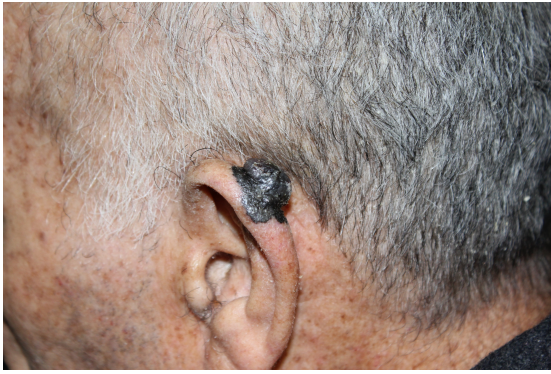


Figura 22: Melanoma nodular

Melanoma del léntigo maligno o Léntigo de Hutchinson (MLM)

Aparece en el 4-10% de los pacientes con melanoma cutáneo y tiene predilección por regiones anatómicas con daño solar crónico (cabeza y cuello), y por lo tanto afecta sobre todo a individuos de edad avanzada. Se caracteriza por una prolongada fase de crecimiento radial (5-15 años), lo que condiciona su buen pronóstico. Suele aparecer sobre lesiones precursoras (lentigo maligno). De hecho, existe controversia en la literatura sobre el hecho de considerar al lentigo maligno como una displasia melanocítica o como un melanoma in situ. De cualquier modo el riesgo de transformación hacia melanoma cutáneo infiltrante varía del 22 al 30% (Figura 23).



Figura 23: Melanoma del Léntigo Maligno

Melanoma lentiginoso acral (MLA)

Es la forma más infrecuente (2-8 %), aunque es la forma más frecuente en aquellas razas donde el melanoma se presenta con incidencia baja (raza negra y asiáticos). Suele aparecer en regiones anatómicas desprovistas de pelo (palmas, plantas, lechos ungueales). No suele asociarse a lesiones precursoras, tales como nevus displásicos o daño solar agudo/crónico (Figura 24).

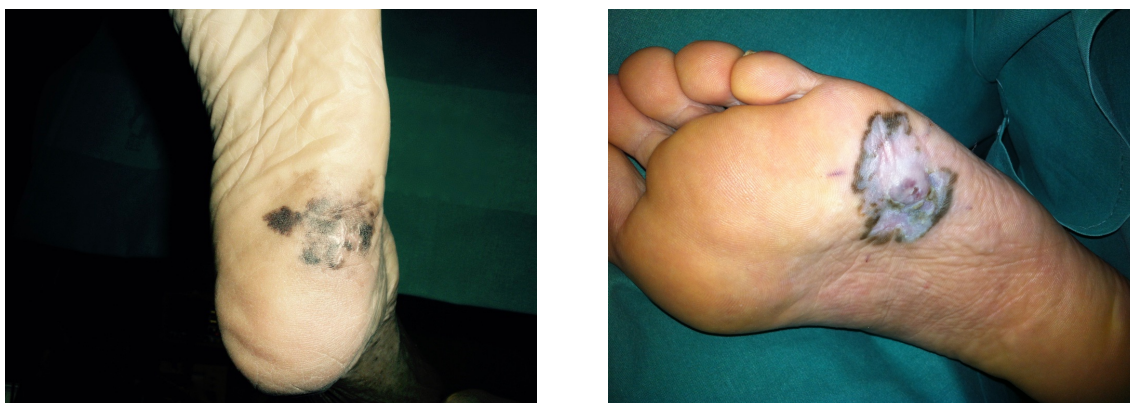


Figura 24: Melanoma lentiginoso acral en planta del pie

Otras formas

Melanoma de mucosas (conjuntival, oronasal, genito-urinaria, etc), que presenta un crecimiento radial similar al del MES. El melanoma desmoplásico-neurotrofo es una forma relativamente infrecuente que aparece en etapas avanzadas de la vida (60-70 años de edad), pero se caracteriza por un poder de invasión local, de recidivas e incluso metástasis significativo (79). El melanoma amelanótico cursa como una lesión nodular no pigmentada, y consecuentemente es característico el retraso en un diagnóstico correcto (Figura 25).

Por último es preciso reseñar que existe hasta un 2-6 % de casos de metástasis de melanoma cutáneo con tumor primario desconocido.



Figura 25: Melanoma amelanótico

Diagnóstico

En la evaluación de cualquier lesión pigmentada es preciso realizar una anamnesis minuciosa. Para ello, es importante tener en cuenta los antecedentes personales y familiares oncológicos para el melanoma, y recoger el fototipo cutáneo y los hábitos de exposición solar. Los síntomas de la lesión local por los que se acude a consulta deben ser analizados cuidadosamente, así como los derivados de posibles lesiones metastásicas.

En la exploración física deben tenerse en cuenta las características de la lesión pigmentada que motiva la consulta, el diámetro, la localización anatómica, la existencia de zonas de regresión, lesiones precursoras o lesiones atípicas en la piel vecina. Debe completarse una exploración general en busca metástasis cutáneas, ganglios regionales o metástasis a distancia. El examen de las regiones anatómicas de difícil inspección, tales como el cuero cabelludo, los genitales y la mucosa oral no debe pasar inadvertida.

Signos de alarma ante lesiones pigmentadas

Ante un caso de lesión cutánea pigmentada con signos displásicos o atípicos, o bien que cuente con antecedentes personales o familiares de melanoma cutáneo es preciso realizar un seguimiento clínico y un control evolutivo estrictos.

Una regla muy empleada en el ámbito de la dermatología es el método del ABCDE para identificar lesiones con un mayor riesgo de transformación maligna. La letra A corresponde a “Asimetría”, la B a “Bordes irregulares”, la C a “Coloración discrómica”, la D a un “Diámetro mayor de 6 mm” y la E a “Elevación de bordes” (80). Las lesiones que cuenten con alguna o varias de estas características deben ser correctamente evaluadas para su clasificación dentro de un tipo histológico de riesgo o bien, si estuviera indicado, ser remitido para estudio complementario pertinente. En la mayor parte de los casos se aconseja una exploración dermatoscópica de las lesiones de sospecha, mediante instrumental manual o por dermatoscopia digital (Figura 26) (81). En el caso de lesiones que no requieran un control estricto o realización de pruebas adicionales se recomienda un seguimiento mediante revisión mensual, trimestral o anual, dependiendo de los marcadores y los factores de riesgo individuales.



Figura 26: Dermatoscopio

Los antecedentes personales de melanoma (el hecho de haber padecido un melanoma cutáneo aumenta el riesgo de un segundo melanoma por 10, sobre todo en los dos años siguientes al diagnóstico), los antecedentes familiares de melanoma (las mutaciones en *CDKN2a* y *CDK4* aumenta el riesgo de desarrollar melanoma hasta en un 60-90%) y el fenotipo de hipopigmentación melánica (fototipo de piel tipo I o II, pelo y ojos claros, múltiples efélides, léntigos solares, nevos típicos en número superior a 50), deben ser reflejados claramente en la anamnesis, pues su presencia ha sido confirmada en los estudios epidemiológicos como factor de riesgo para el melanoma. Recientemente ha sido descrito el Síndrome de Nevo Displásico Familiar, que conlleva antecedentes familiares de melanoma (dos o más miembros con diagnóstico de melanoma), y predisposición individual al desarrollo de lesiones de riesgo, por presentar en un mismo paciente un número de nevos > 100 , con al menos uno de más de 6 mm y uno de ellos con histología de nevo displásico (Figura 27). Esta semiología predispone especialmente hacia una transformación neoplásica de las lesiones pigmentadas, alcanzando una probabilidad de transformación neoplásica de hasta el 56% entre los 20 y los 59 años.

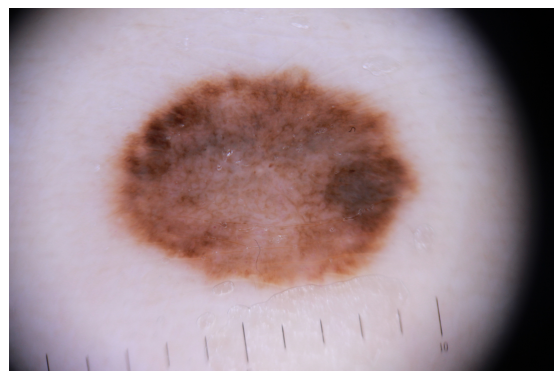
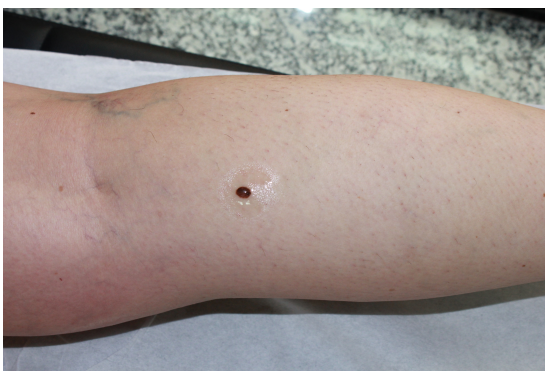


Figura 27: Nevo displásico en pantorrilla e imagen dermatoscópica

Durante la exploración física de la lesión hay que tener en cuenta la clínica acompañante, otorgando especial atención a signos clínicos tales como el prurito, el sangrado, la ulceración, el dolor, la presencia de áreas de regresión, nevus adyacentes o pre-existentes, así como una coloración y forma irregulares. Además, es muy útil la toma de fotografías múltiples con el objetivo de añadir una referencia iconográfica que permita comparar en el tiempo la evolución de la lesión.

Biopsia de la lesión melanocítica

Ante cualquier lesión pigmentada sospechosa de melanoma cutáneo, debe evitarse cualquier manipulación cruenta que no sea la biopsia escisional completa de la lesión (punción, curetaje, crioterapia, etc) (82). La extirpación completa de la lesión con un margen macroscópico de seguridad de 2-5 mm permite su estudio histopatológico y evita la manipulación quirúrgica del tumor, que podría llegar a desarrollar un drenaje linfático aleatorio, lo cual dificulta el mapeo linfático posterior y facilita la diseminación a distancia (83). En un segundo tiempo quirúrgico se procederá a la ampliación de márgenes, escindiendo los bordes pericatriciales con una amplitud determinada por el índice de Breslow de la lesión primaria (Figura 28). La BSGC determinará la extensión locorregional del tumor y se realizará igualmente si así lo indica el espesor de Breslow.

En determinados casos seleccionados se puede optar por una biopsia incisional profunda que se debe realizar sobre la zona de mayor espesor de la lesión. Esta técnica puede estar justificada en lesiones con sospecha clínica baja o en localizaciones anatómicas donde la escisión pueda suponer una mutilación estética.



Figura 28: Exéresis de lesión pigmentada en párpado inferior. Pieza quirúrgica para envío para estudio AP

El informe histopatológico de la pieza de escisión debe recoger las recomendaciones consensuadas por múltiples grupos de trabajo. En el caso de no poder incluir alguna, debe quedar reflejado en la redacción. El diagnóstico anatomopatológico confirmatorio de melanoma no supone una tarea fácil, puesto que no existe ningún criterio que permita diferenciar de forma clara y concluyente un nevus melanocítico de un melanoma cutáneo. No obstante existen criterios estructurales y citológicos característicos de este tumor.

Para los casos dudosos de melanoma cutáneo, los **marcadores inmunohistoquímicos** pueden complementar el diagnóstico. Sin embargo, por sí solos no aportan la certeza necesaria para permitir descartar una neoplasia melanocítica. En concreto, las tres pruebas que están aceptadas en la actualidad para el estudio del melanoma son la proteína S100, Melan A y el HMB-45 (84). La proteína S100 es una proteína de unión de canales de calcio presente en el núcleo y el citoplasma de los melanocitos, tanto benignos como malignos. Este hecho le aporta una elevada sensibilidad (95-100%) pero baja especificidad, pues también se encuentra en otros tipos celulares no melanocíticos. El gen Mel A (MART-1), indica el grado de diferenciación de las células melanocíticas. Presenta una sensibilidad y especificidad intermedias, aunque en el caso de la sensibilidad es más baja que la de la S100. El HMB-45 corresponde al complejo premelanosoma citoplasmático y se comporta de igual forma que el S100, apareciendo en lesiones melanocíticas tanto benignas como malignas. Sin embargo, en las lesiones benignas se expresa únicamente en la zona baja y en las malignas se distribuye de forma aleatoria. Tiene una sensibilidad intermedia (45-65%), y una especificidad elevada (95%). El MelA y el HMB-45 aparecen hasta en el 80% de los melanomas. Por último, el Ki-67 indica el ritmo de proliferación celular y sugiere si la transformación neoplásica sucede en profundidad o en superficie. Para melanomas de difícil diagnóstico, como es el caso de melanomas amelanóticos, se puede recurrir también a técnicas de microscopía electrónica.

Protocolo de actuación ante lesión pigmentada de sospecha

Con el informe histopatológico de la pieza quirúrgica y una anamnesis y exploración completas se procede a una estadificación clínica según la clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) de 2009.

En estadios I y II clínico (excepto en melanoma in situ) y si no está indicada la realización de una BSGC, no se recomiendan estudios adicionales a parte de la obligada radiografía de tórax, excepto los estudios relativos a signos y síntomas específicos de cada caso en particular. Si se

realiza la BSGC y esta es negativa, nos encontraríamos en la situación anterior. Si resultase positiva se indicarán los estudios correspondientes a un estadio III patológico.

El estadio III indica afectación ganglionar clínica o patológica (BSGC positiva) o metástasis intralinfáticas. En primer lugar, se precisa de la confirmación histopatológica del estadio mediante PAAF de adenopatía, BSGC o linfadenectomía. Posteriormente se debe realizar un estudio hematológico y bioquímico completo con LDH, y las correspondientes pruebas de imagen como estudio de extensión:

- TAC tórax y abdomen.

- TAC cuello si el tumor primario se localiza en la cabeza y/o cuello.

- TAC de pelvis si el tumor primario se encuentra en los miembros inferiores.

- RM y/o PET-TAC opcional (si estuviera indicado en función de la clínica específica de cada caso en particular).

El estadio IV implica la existencia de metástasis de melanoma y también incluye las recidivas de melanoma. Al igual que en el estadio III, es preciso confirmar la naturaleza histológica de la lesión metastásica mediante las técnicas intervencionistas pertinentes (punción, biopsia, etc). Seguidamente, tras un estudio bioquímico (incluyendo la LDH) y hematológico completos, se deben indicar las siguientes pruebas de imagen:

- TAC de abdomen y pelvis, al igual que en el estadio III.

- RM de cráneo opcional (en función de si así lo indica la clínica individual).

- Gammagrafía ósea y biopsia de médula ósea opcional (en función de si lo indica la clínica individual).

Existen algunas técnicas de diagnóstico y estadificación que, por su reciente instauración en los protocolos de salud, es conveniente desarrollar. Se desarrollan a continuación.

Biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC)

Esta técnica permite, con una morbilidad mínima, la identificación de los ganglios linfáticos de un determinado territorio de drenaje que tienen más posibilidad de ser metástasis ganglionares subclínicas. Esto se hace mediante la selección de los ganglios de una cadena linfática regional determinada (la que corresponde por la localización anatómica del tumor primario), con más riesgo de recibir células neoplásicas de melanoma por vía linfática (86).

Esta prueba tiene una sensibilidad superior a la ecografía o a la PET-TAC, respecto a la detección de metástasis en los territorios ganglionares. La utilidad principal de esta prueba es la de clasificar a los casos en diferentes estadios clínicos, lo que permite limitar la realización de tratamientos quirúrgicos adicionales de una morbilidad significativa (linfadenectomías), o de tratamientos adyuvantes con efectos secundarios considerables (IFN) (87).

La BSGC es el factor pronóstico más importante respecto a la supervivencia melanoma-específica y ha permitido estandarizar criterios en diferentes grupos de estudio. Sin embargo, pese a ser una precisa herramienta de estadificación no ha demostrado hasta el momento un beneficio en términos de supervivencia global de los pacientes con melanoma (88).

La BSGC debe realizarse en el mismo momento de la ampliación de márgenes, ya que si se realiza después no se conoce la validez de la prueba. Además, si el resultado del estudio anatomopatológico para el GC es negativo para la técnica de hematoxilina-eosina, el hallazgo debe confirmarse con un estudio inmunohistoquímico que descarte micrometástasis (89).

En la actualidad, las indicaciones para la realización de la BSGC son las siguientes:

- Sospecha de afectación ganglionar subclínica.
- Espesor de Breslow entre 1 y 4 mm.
- En casos con espesor de Breslow menor de 1 o mayor de 4 no existen datos concluyentes. No obstante, si es menor a 1 mm, sí se debe realizar en los siguientes supuestos:
 - Tumores ulcerados o con índice de Clark de IV o V.
 - Breslow superior a 0.75 mm.
 - Índice mitótico > 5/mm².
 - Invasión linfovascular.
 - Margen profundo positivo.

-Paciente joven.

Para los casos con espesor de Breslow superior a 4 mm, existe controversia entre la realización de BSGC vs linfadenectomía, ya que en aproximadamente el 30-40% de estos pacientes, la BSGC es positiva.

Tomografía por emisión de positrones (PET)

La PET utiliza dosis mínimas de sustancias químicas radioactivas para detectar el nivel metabólico celular, lo que permite identificar la aparición de determinadas lesiones tumorales (actividad metabólica alta), antes de ser éstas detectables mediante otras técnicas de imagen. Esta técnica se aplica en melanomas de alto riesgo, en estadio IV en la estadificación primaria o con sospecha de recidiva (estadios IIC y III), siempre que el resultado de la PET condicione un tratamiento quirúrgico curativo. La ventaja respecto a otras pruebas de imagen radica en que permite detectar lesiones subclínicas, tipificar lesiones dudosas procedentes de otras técnicas de imagen o evaluar zonas anatómicas de difícilmente valorables mediante TAC. Presenta menor sensibilidad respecto a la BSGC, por lo que no se recomienda en el estudio inicial de adenopatías metastásicas. Tampoco está indicada su realización en casos de estadios localizados (I-IIIB), ya que presenta baja sensibilidad para la detección de metástasis.

La indicación clara de esta técnica se limita a los casos de metástasis única con posibilidad de rescate quirúrgico, en imágenes dudosas procedentes de otras pruebas de imagen (TAC), o en melanomas de origen desconocido (85).

Estadificación de los pacientes con melanoma cutáneo (AJCC 2009)

Para organizar a los pacientes en diferentes grupos pronósticos en función de las variables que predicen la historia natural de este tumor, se creó la clasificación para la estadificación del melanoma por el Grupo de Estadificación del Melanoma Cutáneo (American Joint Committee on Cancer, AJCC) (93). La última versión de esta clasificación fue publicada en 2009, correspondiendo a la séptima versión (90). Para su elaboración se ha revisado la versión existente hasta entonces, que data del año 2001-2002, y se han tenido en cuenta para el análisis multivariado los datos prospectivos correspondientes a 30.946 pacientes con melanoma invasor en estadios I, II y III, y 7.972 melanomas en estadio IV. Estos datos son aportados por múltiples centros de melanoma cutáneo de todo el mundo durante años, lo que constituye la base de datos sobre melanoma cutáneo más amplia jamás analizada hasta el momento actual. Respecto a la versión anterior, se ha aumentado el tamaño muestral significativamente lo que ha permitido complementar los datos existentes y mejorar sustancialmente la edición. Además se han incorporado nuevas variables predictoras. Entre otras, desaparece el índice de Clark como variable predictora de supervivencia, y es sustituido por el índice mitótico, que además actúa como variable individual en tumores T1, disminuyendo la supervivencia a 10 años de un 95% a un 88% si su valor es superior a 1 mitosis/mm². Además, la ulceración subdivide cada T y su presencia condiciona la supervivencia al siguiente nivel. El tamaño de las adenopatías es sustituido por el número de linfonodos invadidos. La positividad para células tumorales en la inmunohistoquímica es suficiente para clasificar de estadio III. En estadio IV un valor de la LDH alto es predictor de sobrevida, independientemente de la localización de las metástasis (Tablas 3 y 4).

De esta forma, mediante el uso de criterios objetivos y reproducibles, se consigue establecer diferentes grupos pronósticos, lo que facilita interpretación de los datos y la comparación de los resultados de diferentes protocolos de tratamiento para este tumor. Esto permite aunar la colaboración multidisciplinar que posibilita el progreso terapéutico en esta patología.

Clasificación de AJCC de 2009

Clasificación T	Espesor micrométrico de Breslow (mm)	Ulceración
T0	No evidencia de melanoma primario	-
Tis	Melanoma in situ	-
T1	<1.0	a: sin ulceración y mitosis < 1/mm ² b: con ulceración o mitosis ≥ 1/mm ²
T2	1.01-2.0	a: sin ulceración b: con ulceración
T3	2.01-4.0	a: sin ulceración b: con ulceración
T4	>4.0	a: sin ulceración b: con ulceración

Clasificación N	Número de ganglios metastásicos	Tamaño de adenopatía metastásica
N1	1	a: micrometástasis b: macrometástasis
N2	2-3	a: micrometástasis b: macrometástasis c: metástasis satélites o en tránsito sin metástasis nodal
N3	≥4, conglomerado adenopático, metástasis satélite o en tránsito	

Clasificación M	Localización	LDH sérica
M1a	Piel distante, subcutánea o metástasis nodal	Normal
M1b	Pulmón	Normal
M1c	Resto	Normal o elevada

Tabla 3: Estadiaje del melanoma cutáneo según la AJCC de 2009 (90).

*Micrometástasis: Diagnóstico realizado en la biopsia de GC.

*Macrometástasis: Adenopatías clínicamente positivas con confirmación histológica.

*LDH: Lactato deshidrogenasa sérica.

Estadaje clínico				Estadaje patológico			
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA		N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB		N0	M0
	T2a	N0	M0				
IIA	T2b	N0	M0	IIA		N0	M0
	T3a	N0					
IIB	T3b	N0	M0	IIB		N0	M0
	T4a	N0					
IIC	T4b	N0	M0	IIC		N0	M0
III	Tx	N>N0	M0	IIIA	T1-4a	N1A	M0
					T1-4a	N2A	
III	Tx	N>N0	M0	IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a/b	N2c	M0
IIIC	Tx	N>N0	M0	IIIC	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					Tx	N3	M0
IV	Tx	Nx	M1	IV	Tx	Nx	M1

Tabla 4: Grupos pronósticos en función del estadio

*Estadio clínico: Estudio histológico del melanoma primario y la evaluación clínica/radiológica de las metástasis.

*Estadio patológico: Estudio histológico del melanoma primario y de los ganglios procedentes de la BSGC y/o linfadenectomía.

La estadificación patológica permite un ajuste con mayor precisión a los datos que en el caso de la clasificación clínica. En concreto, permite tener en cuenta variables pronósticas que no es posible cuantificar en la exploración. Tal es el caso de la ulceración, el espesor variable < 1mm o el índice mitótico en tumores de estadio I, lo que en determinados casos puede explicar la infrecuente mala evolución de los mismos. En estadios II y III, la estadificación patológica agrupa en subcategorías a pacientes con diferentes variables predictoras de supervivencia (Tabla 5).

Tratamiento del melanoma cutáneo

El tratamiento de este tumor depende del estadio de la enfermedad, de si es localizado (I-IIA), localmente avanzado (IIB-IIIC) o avanzado/metastásico (IV). La parte fundamental del tratamiento es la exéresis quirúrgica completa con márgenes ampliados. La extirpación parcial u otros tratamientos destructivos locales (crioterapia, imiquimod, etc), sólo se consideran en casos seleccionados aislados. La escisión de la lesión pigmentada debe realizarse con un margen lateral de 2-5 mm. Se recomiendan 5 mm si la región anatómica lo permite, ya que en el caso de un resultado histopatológico de melanoma cutáneo in situ no será necesario realizar medidas adicionales (5 mm de margen es suficiente en lesiones in situ). El margen profundo debe alcanzar la fascia profunda sin llegar a incluirla, ya que diversos trabajos han demostrado que incluir la fascia profunda en la pieza quirúrgica no influye en la supervivencia de los pacientes, a no ser que haya tumor cercano o afectación macroscópica de la misma (95). En el caso de tratarse de melanomas infiltrantes los márgenes laterales dependen del grosor micrométrico de Breslow. En el caso de un IB de hasta 1 mm, debe indicarse un margen lateral de seguridad de 1 cm, medido desde la cicatriz de biopsia previa y descontando el margen libre de tumor recogido en el informe histopatológico de la biopsia. Para un IB de entre 1 y 4 mm, se recomienda un margen lateral de 2 cm, al igual que para un IB de más de 4 mm. En diversos estudios no se ha observado beneficio en la supervivencia en márgenes laterales superiores a 3 cm. En casos de melanoma cutáneo en los que no se ha realizado el IB, se recomienda el máximo margen posible (2 cm) (96, 97).

La realización de la BSGC debe indicarse en el mismo tiempo quirúrgico que la ampliación de márgenes, con el objetivo de no alterar el drenaje linfático de la zona. En el caso de no poder hacerse en el mismo momento, se recomienda hacer primero la BSGC y después la ampliación (98). El tratamiento de la región ganglionar comprometida se establece cuando existe evidencia de afectación clínica evidente (confirmada por eco, TAC o PET) o confirmación histopatológica de una muestra ganglionar (BSGC positiva, PAAF de adenopatía positiva), es decir en un estadio III clínico o patológico. La técnica indicada es la linfadenectomía selectiva del territorio ganglionar afecto. No obstante, existen casos no tributarios de esta técnica por la morbilidad que implica, como pueden ser pacientes con sobrevida limitada (melanomas con metástasis a distancia conocida, pacientes con mal pronóstico por otras causas o con deterioro del estado general). Existe controversia reciente acerca de la utilidad de la linfadenectomía en pacientes con BSGC positiva, ya que no ha demostrado beneficios en la supervivencia en estudios actuales randomizados (99).

Terapias adyuvantes

En la actualidad no existe un tratamiento quimioterápico adyuvante aceptado de forma estándar para el melanoma cutáneo en estadio II y III. En pacientes con melanomas cutáneos en estos estadios se puede optar por las nuevas opciones farmacológicas, ofrecer la posibilidad de inclusión en ensayo clínico con nuevas terapias o establecer un esquema de tratamiento con interferón alfa (100-102). Las nuevas estrategias terapéuticas farmacológicas, ya ofrecen resultados esperanzadores. Es de esperar que el escenario terapéutico de esta neoplasia cambie de forma radical en pocos años.

Interferón alfa

Ha demostrado un beneficio en términos de supervivencia libre de enfermedad (5-10%) y no en términos de supervivencia total (un metaanálisis reciente publica un incremento en supervivencia para 4 de 14 estudios). Está indicado como alternativa a la observación en melanoma de alto riesgo de recidiva (101, 103):

- Estadio IIB-IIIC: tumor o recidiva local ulcerada con un IB de 2-4 mm.

- Estadio III: afectación de ganglios regionales, metástasis en tránsito o satelitosis libres de enfermedad tras cirugía.

- Melanomas ulcerados, donde parece existir una mayor sensibilidad al IFN.

Se aplican determinadas pautas de tratamiento con el objetivo de mantener las dosis toleradas más elevadas, lo que conlleva un alto índice de reacciones tóxicas que limitan su aplicación. Su uso está contraindicado en embarazadas, comorbilidad alta, coexistencia de una segunda neoplasia o metástasis a distancia.

Existe una molécula que ha demostrado una eficacia similar al INF convencional pero con una pauta posológica más cómoda y una menor toxicidad. Se trata del INF alfa 2b pegilado.

No existe consenso acerca de las dosis y el tiempo de administración más adecuado, aunque existen esquemas que han demostrado beneficios en la supervivencia libre de enfermedad. El único plan que ha demostrado un beneficio en la supervivencia total es el aplicado en el estadio III con bajas dosis de IFN (104).

Radioterapia adyuvante

Es una herramienta terapéutica a considerar en casos donde se sospeche que tras el tratamiento quirúrgico adecuado puede quedar enfermedad residual micro o macroscópica sobre el lecho. Se estima que en pacientes con estadio III de alto riesgo a los que se les practica una linfadenectomía, la irradiación terapéutica del territorio ganglionar intervenido reduce la posibilidad de recidiva ganglionar hasta en un 20-50% (105). Se contempla en los siguientes supuestos:

-Metástasis ganglionares de alto riesgo: Presencia de más de 3 ganglios afectados, más de 3 cm de tamaño de un ganglio o afectación extracapsular.

-Casos de recidiva ganglionar, linfadenectomía parcial o inadecuada con sospecha de masa residual.

Otros

Sólo están contemplados en el contexto de ensayos clínicos.

Melanoma metastásico

Los pacientes con melanoma cutáneo en estadio de enfermedad diseminada, pueden beneficiarse de una estrategia quirúrgica si la metástasis se encuentra limitada y es resecable de forma completa. Estos casos deben complementarse con un tratamiento complementario adecuado. Para el resto de los casos con metástasis por melanoma, las estrategias terapéuticas primarias son sistémicas, y en la mayoría de los casos con resultando decepcionante.

Rescate quirúrgico de las metástasis

Es la única opción terapéutica que ha demostrado un beneficio en la supervivencia a los 5 años de los pacientes con melanoma metastásico. No se alcanza un estado de curación completa de

la enfermedad pero sí prolonga la supervivencia. Se debe plantear en lesiones de partes blandas, pulmonares aisladas, o intestinales sangrantes, entre otras (106).

Radioterapia / Radiocirugía

La radioterapia en los casos de melanoma metastásico se indica de forma paliativa, con el objetivo de reducir masa tumoral (recidiva de tumor o metástasis de partes blandas o viscerales no resecables), como complemento de rescate quirúrgico o como alivio de clínica compresiva (metástasis medular o cerebral, lesiones óseas dolorosas) (107).

La radiocirugía puede contemplarse como una opción en el caso de metástasis cerebral única con efecto masa, sobre todo cuando su tamaño es limitado (menor de 3 cm) (108).

Quimioterapia

Los tratamientos disponibles en la actualidad han demostrado resultados modestos, con tasas de respuestas que no suben del 20% y sin beneficios en términos de supervivencia global (101, 109). Sin embargo, recientemente han aparecido nuevas estrategias terapéuticas dirigidas (inmunoterapia, quimioterapia frente a moléculas diana, etc), que ofrecen resultados prometedores. De hecho, los algoritmos de tratamientos más actuales a fecha de realización del presente estudio, no recomiendan usar quimioterapia convencional como primera línea, sino que la reservan para cuando falla la inmunoterapia o la quimioterapia frente a moléculas diana o ante la imposibilidad de inclusión en ensayo clínico.

El fármaco quimioterápico de elección, que constituye la primera línea de tratamiento de los melanomas metastásicos es la Dacarbazina, que ha conseguido un 20% de respuestas objetivas y un 5% de respuestas completas, con una duración media de la respuesta de 5-6 meses (110). La Temozolamida ha demostrado las mismas tasas de respuestas, pudiendo administrarse vía oral, y además atraviesa la barrera hematoencefálica. Es un fármaco de primera o de segunda línea, y puede considerarse en casos con metástasis cerebrales. Un perfil farmacodinámico equivalente presenta la Fotemustina, que puede emplearse tanto en primera como en segunda línea.

La IL-2 en monoterapia a dosis altas consigue demostrar un 15% de respuestas, con un 5% de respuestas completas. El 70% son duraderas y en algún caso curativas (111). El inconveniente principal de este fármaco es su elevada toxicidad, con una tasa de letalidad en torno al 1-2% de los tratados, lo que obliga a la selección exhaustiva de los candidatos y un uso en unidades de cuidados intensivos. También puede usarse en combinación con Dacarbazina o IFN alfa

(bioquimioterapia), habiendo demostrado un 30-60% de respuestas. A pesar de todo, esta estrategia tampoco mejora la supervivencia global de estos pacientes (112).

Los esquemas de poliquimioterapia demuestran tasas de respuestas similares a la Dacarbazina e incluso superiores, pero a expensas de un incremento en la toxicidad, por lo que se consideran de segunda línea (113).

En el caso de melanomas cutáneos localizados en una extremidad que ya hayan sido tratados y presenten recidivas locales múltiples puede intentarse una terapia mediante infusión regional con citostáticos (melfalan, TNF, etc) en hipertermia, lo que permite, mediante un dispositivo de isquemia vascular, incrementar las dosis de fármacos quimioterápicos de forma regional en la extremidad afecta. Presenta el inconveniente de una toxicidad sistémica significativa (114).

Nuevos tratamientos sistémicos

Recientemente se ha puesto de manifiesto la importancia de las mutaciones genéticas en el desarrollo del melanoma, como puede ser el caso de las mutaciones en genes KIT, NRAS, BRAF, etc. Algunos estudios reportan porcentajes de mutaciones en NRAS y BRAF superiores al 80% de las muestras de células de melanoma (184). La detección de dianas moleculares alteradas permite el empleo de terapias selectivas contra las mismas. En la actualidad, han sido desarrollados dos grupos farmacológicos nuevos como terapias dirigidas para el tratamiento del melanoma cutáneo en estadio IV. Son la inmunoterapia dirigida y la quimioterapia frente a moléculas específicas. No obstante, es de esperar que en un futuro próximo estas moléculas o modificaciones de las mismas revolucionen la concepción y el abordaje terapéutico de esta neoplasia (Figura 29) (115, 116).

Inmunoterapia dirigida

Son anticuerpos monoclonales IgG producidos mediante técnicas de ADN recombinante. Están dirigidos contra receptores de membrana celular (CTLA-4, PD-1, PDI-L). Estos receptores de membrana, se comportan como inhibidores de la estimulación frente a antígenos de linfocitos T citotóxicos. Las moléculas terapéuticas desarrolladas bloquean estos receptores, por lo que inhibir a un inhibidor desencadena una activación celular, en este caso una activación de Linfocitos T citotóxicos frente a los melanocitos neoplásicos. Han sido desarrolladas varias moléculas, tales como el Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Lambrozilumab, etc. El Ipilimumab supone la primera droga en la historia que ha demostrado aumentar la supervivencia de pacientes con melanoma cutáneo en estadio metastásico, tanto en primera

línea (asociado a Dacarbazina), como en segunda línea, llegando a reducir el riesgo de morir en un 30%, y a aumentar la supervivencia global en torno a 10 meses (185). Presenta el inconveniente de una elevada toxicidad por reacciones autoinmunes (117, 118).

Quimioterapia frente a dianas moleculares específicas:

Son inhibidores de la transmisión de señales intracelulares que actúan neutralizando la kinasa que codifica el oncogen BRAF mutado (mutación V600E) de los pacientes con melanoma. Esta alteración aparece hasta en el 45-50% de los pacientes con melanoma metastásico. Actúan sobre la vía de señalización celular RAS-RAF-MEK-ERK (MAPK), que controla la proliferación celular. Hasta la fecha, han sido desarrolladas varias moléculas terapéuticas dentro de este grupo, tales como el Imatinib, Dasatinib, Tipifurnib, Vemurafenib, Dabrafenib, Trametinib, Cobimetinib, etc. Han demostrado prolongar la sobrevida cuando se compara con Dacarbazina, con un 45% más de respuestas, y una disminución del riesgo de muerte del 63%(186). Los efectos adversos pueden limitar su uso en determinados casos (119).

Un **esquema terapéutico básico** en melanoma metastásico podría ser el siguiente:

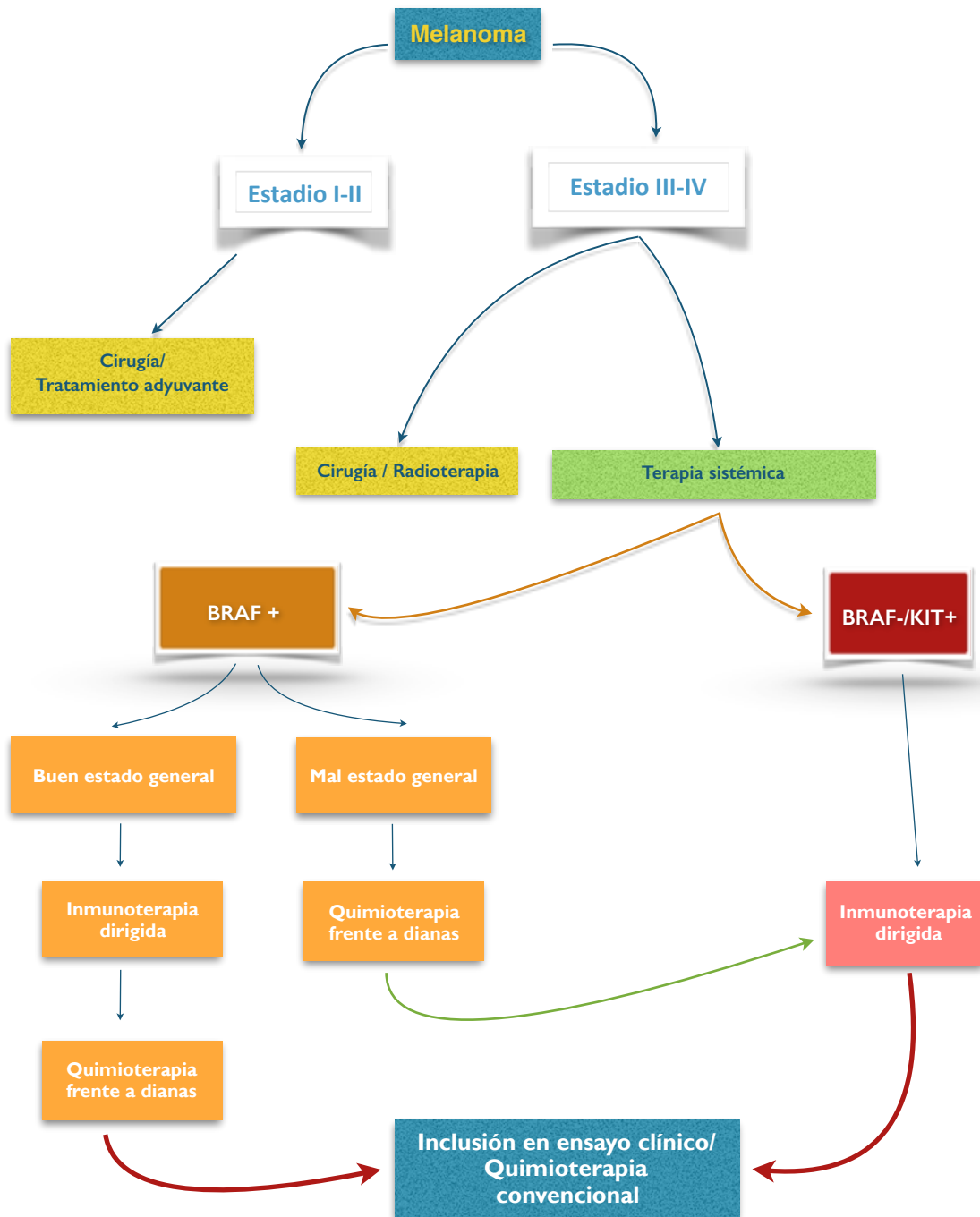


Figura 29: Algoritmo de abordaje terapéutico del melanoma cutáneo

Factores pronósticos para el melanoma

Las variables que influyen en el pronóstico de los pacientes con melanoma cutáneo permiten seleccionar aquellos que, por su estadio clínico, pueden beneficiarse de terapias adyuvantes, como inmunoterapia, quimioterapia o radioterapia. Los factores anatomopatológicos son los más importantes, sobre todo el índice de Breslow, la ulceración y el número de mitosis (sólo en melanomas finos). Sin embargo, no son los únicos que condicionan la supervivencia de los casos de melanoma (90, 91).

Los factores pronósticos que es preciso considerar se recogen a continuación:

Espesor micrométrico tumoral o índice de Breslow (IB)

Está definido como la distancia existente desde la capa granulosa de la epidermis a la célula neoplásica más profunda. Se considera el factor pronóstico más importante del melanoma en fase I y II. El pronóstico empeora progresivamente conforme lo hace el IB.

Se han establecido 4 grupos pronósticos en función del IB: si es menor a igual a 1 mm la supervivencia a los 5 años alcanza el 90%. Si el IB está entre 1.01 y 2 mm el pronóstico es intermedio y dependerá de otras variables. El IB entre 2.01 y 4 indica mal pronóstico, con una supervivencia del 45% a los 5 años, y por último el pronóstico adverso aparece con IB superiores a 4.01 mm. El índice de Clark (IC), indica el mismo parámetro referido al espesor de infiltración tumoral vertical, pero presenta más limitaciones que el Breslow, sobre todo en lo referido a la variabilidad interindividual. En un mismo subtipo de Clark se pueden encontrar diferentes niveles de espesor de Breslow. No obstante, el IC sigue teniendo utilidad en lesiones con $IB < 1\text{ mm}$ cuando el índice mitótico no puede evaluarse.

Ulceración

Se define como la ausencia de la capa epidérmica sobre la tumoración. Al igual que lo que ocurre con el índice de Breslow es un factor pronóstico independiente que determina por sí solo el pronóstico y la supervivencia. Indica mal pronóstico, sobre todo cuando es mayor de 6 mm.

Indice mitótico (IM)

Se define como el número de mitosis por unidad de superficie (mm², o 6-7 campos de gran aumento 10X-40X). Indica la capacidad proliferativa de la neoplasia. También se ha representado ésta con el índice de crecimiento del melanoma (ICM), siendo el volumen por unidad de tiempo. Si éste es mayor a 0.04 mm/mes, indica un crecimiento acelerado. Por tanto, conforme aumenta tanto el IM como el ICM empeora el pronóstico.

Subtipo de melanoma y fase de crecimiento

Existe una mejor evolución del melanoma del lentigo maligno, y peor en el melanoma lentiginoso acral. La fase de crecimiento radial se ha asociado con mejor pronóstico que la vertical, por la capacidad de invasión y diseminación a distancia que presenta esta última. En la fase de crecimiento vertical, cuando aparece en un subtipo celular fusiforme se ha detectado una mejor supervivencia que cuando se trata de un subtipo epitelioides. Sin embargo, para cualquier subtipo histológico, el pronóstico es el mismo en función del nivel de Breslow que presente (92).

Nevus asociado, respuesta linfoide, invasión vascular y neural, y linfangiogénesis tumoral

La presencia de un nevus preexistente aparece en un 30% de las muestras de melanoma, y asocia un mejor pronóstico, ya que se ha relacionado con una menor proporción de metástasis en dichos casos. La existencia de linfocitos en la periferia del tumor indica capacidad de respuesta por parte del organismo y, por tanto, mejora el pronóstico. Incluso se ha establecido como un factor de predictivo de metástasis en el GC o de recidivas regionales. La presencia de células melanoma en el interior de los vasos o de los nervios, o la neovascularización del tumor indican mal pronóstico, por favorecer la diseminación del tumor. La presencia de nuevos vasos linfáticos en el tumor supone un factor pronóstico independiente que predice la positividad del GC. Por tanto, su presencia empeora el pronóstico de forma significativa (92).

Metástasis linfáticas y viscerales

La presencia de un agregado de células de melanoma de un tamaño superior a 0.05 mm, localizado a menos de 5 cm del tumor primario y separado de éste por más de 0.3 mm de

tejido, indica la presencia de metástasis intralinfática, independientemente de la nomenclatura que se utilice (satelitosis si se encuentra a menos de 2 cm del tumor primario, o metástasis en tránsito si está a más pero no más lejos de su territorio linfático). Implica un estadio III de la clasificación de la AJCC de 2009. El linfonodo centinela en tránsito se refiere a la estación linfática existente entre el tumor primario y su territorio nodal tributario. La presencia de estos factores, así como de metástasis cutáneas, ganglionares o viscerales empeora significativamente el pronóstico del melanoma cutáneo.

Otros

Los factores moleculares como la pérdida de p16 o la expresión de BCL-6 en las células de melanoma, llegan a aumentar la mortalidad hasta en 8 veces.

Edad, género y localización anatómica

Las edades más avanzadas se relacionan con espesores mayores y subtipos más agresivos, sobre todo en relación a hábitos de autoexploración más descuidados. Se ha descrito una mejor evolución en mujeres. En cuanto a la localización, los melanomas que aparecen en los miembros superiores (excepto en manos y pies, que siguen otros mecanismos), presentan mejor pronóstico que los del tronco, cabeza y cuello. Este hecho se ha atribuido al número y localización de las estaciones linfáticas de cada territorio (92).

Signos de regresión histológica

Indican mal pronóstico, sobre todo si afecta a más del 50% de la extensión del tumor. El grado de atipia también se relaciona con el pronóstico, siendo este mejor cuando la atipia es leve o moderada (92).

Factores pronósticos por estadios

Estadios I y II

La importancia del espesor tumoral de Breslow así como de la presencia de ulceración, en pacientes con melanoma sin afectación ganglionar, viene especificada en las tasas de supervivencia para los estadios I y II. En concreto, la supervivencia a 10 años para estos estadios varía entre el 93% para el estadio IA y del 39% para el IIC, lo que conlleva una disminución de la supervivencia del 50% a los 10 años (94).

Tumor primario

El espesor de Breslow es determinante en el pronóstico de las lesiones en estadio localizado. Los tumores T1 (Breslow < 1mm) tienen una supervivencia de 9/10 casos, los T2 (B = 1.01-2 mm) 8/10 casos, los T3 (B = 2.01-4 mm) y los T4 (B > 4.01) 5/10 casos.

Ulceración

Los melanomas pertenecientes a un determinado subtipo T con presencia de ulceración, tienen una supervivencia a los 5 y 10 años muy similar al subtipo T inmediatamente superior sin ulceración. Por ejemplo, un tumor T2b presenta una supervivencia parecida a un T3a (82% y 79%, respectivamente), y un T3b a la de un T4a (68% y 71%, respectivamente).

Índice mitótico

Para tumores T1, el índice mitótico es el factor predictivo de supervivencia más importante después del índice de Breslow. En la séptima versión de la clasificación de la AJCC, se ha sustituido el índice de Clark por el índice mitótico, optando de nuevo por aquel cuando no se dispone del número de mitosis por mm².

Estadio III

Agrupar a los melanomas con cualquier subtipo T y presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales. La supervivencia dentro de este estadio dependerá del número de ganglios metastásicos, del volumen tumoral en el ganglio, de la presencia de ulceración del tumor primario y del índice de Breslow. Por ejemplo, en melanomas cutáneos con cualquier T y N1 M0 la supervivencia a 10 años será del 70%, y para el mismo estadio pero N3 M0 la supervivencia se reduce al 39% (tabla 7). En la última clasificación de la AJCC, se acepta la detección de micrometástasis ganglionares en la BSGC mediante técnicas de

inmunohistoquímica. Para que la prueba sea válida debe existir al menos un marcador asociado al melanoma, como el Melan-A/MART-1, HMB-45), y una morfología de agregado celular maligno en el tejido teñido con esta técnica. Se ha descartado la detección de S100 y tirosinasa por la escasa especificidad a pesar de presentar una alta sensibilidad.

Estadio IV

Se caracteriza por la presencia de metástasis de melanoma a distancia del tumor primario. Como factores predictivos de supervivencia en este estadio, se ha incluido a la localización de las metástasis y los niveles de LDH sérica. Los pacientes con focos de metástasis en la piel, el tejido subdérmico o los ganglios no regionales presentan mejor pronóstico que los que presentan metástasis en otros tejidos. En presencia de metástasis de cualquier localización anatómica, la existencia de niveles de LDH elevados repetidos en dos ocasiones diferentes y sin otra causa responsable, empeora significativamente el pronóstico. Las metástasis intralinfáticas, tanto en forma de satelitosis como de metástasis en tránsito, tiene un pronóstico y evolución parecida a las metástasis clínicamente detectables, por lo que se incluyen en el estadio IIIB.

La presencia de metástasis regionales o a distancia con tumor primario desconocido, supone un 2-6% de todos los melanomas. Es preciso tener en cuenta que puede tratarse de un caso de melanoma cutáneo que ha sufrido un fenómeno de regresión tumoral. La regresión completa o de más del 50-75% de un melanoma invasor presenta un significado pronóstico adverso. Si se trata de metástasis en ganglios linfáticos con melanoma primario desconocido, puede asignárseles a la categoría III si se han descartado pertinentemente metástasis a distancia. Respecto a las metástasis a distancia con melanoma primario desconocido, se actúa de igual forma, clasificando como M1a si se han descartado las metástasis viscerales, M1b si presenta lesiones pulmonares y se descartan las posibles metas de cualquier otra localización, y M1c para el resto (Tabla 5).

Estadio	Supervivencia a 5 años	Supervivencia a 10 años	Supervivencia a 1 año	Supervivencia a 2 años
Estadio I		92 %		
-T1a		95-97 %		
-T1b		88 %		
Estadio II		80 %		
-T2b (IIA)	82 %			
T3		63 %		
-T3a (IIA)	79 %			
-T3b (IIB)	68 %			
T4		50 %		
-T4a (IIB)	71 %			
-T4b (IIC)	53 %			
IIIA	78 %	70 %		
IIIB	59 %	43 %		
IIIC	40 %	25 %		
IV				
-LDH normal			65 %	32 %
-LDH elevada			40 %	18 %

Tabla 5: Supervivencia en función del estadio AJCC

Seguimiento

No existe evidencia que haya demostrado un incremento de la supervivencia por seguimientos periódicos de los pacientes con melanoma. No obstante, se recomiendan revisiones cada 3-12 meses según los protocolos de cada centro. El objetivo es detectar de forma temprana una recurrencia, metástasis intralinfáticas, subcutáneas o viscerales, o un segundo melanoma primario. Aunque existen tablas de recomendaciones, las pruebas instrumentales a indicar quedan a criterio del especialista (102,120).

OBJETIVOS

Objetivos del estudio

Justificación del estudio

Recientemente se ha detectado un incremento significativo en las tasas mundiales de melanoma cutáneo. Los registros epidemiológicos mundiales así lo confirman. Los factores etiopatogénicos implicados son variados. Determinados movimientos migratorios de grupos poblacionales que presentan características fenotípicas predisponentes al desarrollo de lesiones cutáneas, así como modificaciones en los patrones de exposición solar en relación con actividades ocio-recreativas, son los factores de riesgo que parecen estar más estrechamente relacionados con este aumento en las cifras de incidencia del melanoma cutáneo. Por tanto, es la interacción entre un fototipo de piel determinado y la cantidad de radiación ultravioleta a la que éste se ve sometido, el factor más determinante en el desarrollo de esta neoplasia.

En España, esta tendencia se ha comprobado sólo para algunos territorios. Existen algunos registros del melanoma cutáneo para determinadas comunidades y provincias, pero no en todas las regiones nacionales. La península ibérica, por su localización geográfica en el sur del continente europeo, presenta un clima templado de muchas horas de sol en comparación con los países vecinos. Además, cuenta con abundancia de costas y playas, y un relieve orográfico que alterna áreas de meseta con sistemas montañosos, por lo que existen grupos de población que reciben radiación ultravioleta de diferente intensidad. Por todo esto, se ha convertido en uno de los principales destinos turísticos de Europa, sobre todo en relación a actividades de ocio que se realizan al aire libre.

Un conocimiento completo de la distribución epidemiológica del melanoma cutáneo dentro de un área geográfica sometida a altas dosis de radiación ultravioleta, y con una población que presente hábitos de exposición solar continuada, como puede ser el caso de España, puede ser de interés para integrar los conocimientos existentes sobre la epidemiología de este tumor. Sin embargo, en la actualidad no existen registros de este tumor para algunos territorios de la geografía nacional, como en el caso de la provincia de Cáceres. Las características geográficas y climáticas de Extremadura, y más concretamente en la provincia de Cáceres, donde se alternan zonas de llanura con áreas de montaña, hacen que se registren valores de UVI catalogados como altos e incluso extremos en varias épocas del año. Además, la mayoría de los estudios realizados que evalúan la radiación UV como un factor de riesgo para el cáncer de piel, tienen

una aplicabilidad limitada, ya que las poblaciones en estudio presentan características fenotípicas distintas y se encuentran sometidas a diferentes niveles de radiación UV.

El estudio de este tumor para estas regiones puede ayudar a completar los registros nacionales, generar nuevas hipótesis y promover innovadoras investigaciones.

Objetivos

I) Objetivo principal

Análisis pormenorizado de los melanomas cutáneos diagnosticados en la provincia de Cáceres durante el periodo comprendido entre los años 2002 y 2011, ambos inclusive. Determinación de la influencia de la intensidad de la radiación ultravioleta sobre la caracterización del melanoma cutáneo de la provincia de Cáceres.

II) Objetivos específicos

❖ Epidemiológico

- Análisis descriptivo de los casos de melanoma cutáneo en la provincia de Cáceres en el periodo 2002-2011.
- Determinación de la tasa de incidencia estandarizada para este tumor en una muestra representativa de la población de la provincia de Cáceres.
- Contraste de las diferencias en las cifras de frecuencia y las tasas de incidencia estandarizada para el melanoma cutáneo entre distintas regiones de España.

❖ Perfil histopatológico de los melanomas cutáneos de Cáceres

- Evaluación de las características de los pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo en la provincia de Cáceres mediante el estudio de sus marcadores de riesgo y su lugar de residencia.
- Estudio de las características histopatológicas del tumor en el momento del diagnóstico, en hombres y en mujeres.
- Descripción de la distribución de las variables pronósticas de interés de los casos de melanoma cutáneo de la provincia de Cáceres, en ambos sexos.

❖ **Intensidad de la radiación ultravioleta**

- Análisis descriptivo de los valores del índice de radiación ultravioleta (UVI) en distintas regiones de España para los años 2002-2011.
- Descripción de la distribución de los valores de UVI representativos de la provincia de Cáceres. Posicionamiento de la provincia de Cáceres respecto a otras regiones de la geografía nacional, en cuanto a la intensidad de la radiación UV se refiere.
- Diferenciación de dos núcleos geográficos de la provincia de Cáceres con UVI diferente: área de irradiación ultravioleta elevada (AUVE) y área de irradiación ultravioleta intermedia (AUVI).

❖ **Melanoma cutáneo en dos áreas con intensidad de radiación ultravioleta diferente**

- Distribución de los casos con melanoma de la provincia de Cáceres en dos grupos, en función de su pertenencia como lugar de residencia al área de irradiación ultravioleta elevada (AUVE) o a la intermedia (AUVI), para ambos sexos.
- Análisis comparativo de las cifras de frecuencia e incidencia del melanoma cutáneo de la región con UVI elevado (AUVE) respecto de la otra con UVI intermedio (AUVI), en la provincia de Cáceres para hombres y mujeres.
- Establecer diferencias en las características histopatológicas de los casos de melanoma cutáneo del AUVE respecto del AUVI, en ambos sexos.
- Influencia de la intensidad de la radiación UV sobre las características específicas de los casos de melanoma cutáneo así como de sus variables pronósticas.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes y métodos

Diseño del estudio

Tipo de estudio

Se realiza un estudio ecológico con los casos diagnosticados de melanoma cutáneo pertenecientes a la población correspondiente a la provincia de Cáceres, durante el periodo comprendido entre el 1 de Enero de 2002 y el 31 de Diciembre de 2011 (periodo de 10 años).

Fuentes de información y sujetos de estudio

Se recopilan los casos diagnosticados de melanoma cutáneo de las bases de datos informatizadas de los servicios o unidades de Anatomía Patológica de todos los hospitales de asistencia sanitaria de carácter público que se integran en el sistema de salud pública (SES), para la provincia de Cáceres. Durante el periodo de estudio, la provincia presentaba cuatro áreas de salud, denominadas como Area de Salud de Cáceres, de Plasencia, de Navalmoral de la Mata y de Coria. Los centros hospitalarios dentro de estas áreas que disponen de Servicio de Anatomía Patológica son los siguientes: Hospital San Pedro de Alcántara (Cáceres), Hospital Virgen del Puerto (Plasencia), Hospital Campo Arañuelo (Navalmoral de la Mata) y Hospital Ciudad de Coria (Coria). También se incluyen los tumores procedentes de otros centros de asistencia sanitaria de carácter público o privado que son remitidos a los hospitales de referencia de su área de salud para completar el diagnóstico o tratamiento. Teniendo en cuenta esto, se incluyen un total de 404 casos de melanoma cutáneo para el territorio y periodo descritos.

La población de la provincia de Cáceres, durante el periodo que abarca el estudio, fue obtenida de los registros de población del Instituto Nacional de Estadística (INE).

Los datos referentes a la intensidad de la radiación UV de carácter nacional fueron proporcionados por la Agencia Española de Meteorología (AEMET). Los datos referentes a la intensidad de la radiación UV para la provincia de Cáceres (Plasencia, Cáceres y entorno de la Sierra de la Covatilla), proceden del grupo AIRE de la Facultad de Física de la Universidad de Extremadura.

Criterios de inclusión y de exclusión

Se incluyen todos los melanomas cutáneos independientemente de su espesor micrométrico, con informe histopatológico que confirme el diagnóstico. También se han incluido los melanomas metastásicos con tumor primario desconocido. Sólo se han añadido al estudio aquellos casos con un conjunto mínimo de datos, como son los datos referentes al nivel de Clark, índice de Breslow y/o subtipo histológico.

Se excluyen los melanomas primarios de partes blandas no cutáneas, melanomas extracutáneos como los de globo ocular o de mucosas, tumores con datos insuficientes o sin un conjunto mínimo de datos, o ante la existencia en el informe de datos erróneos. Se incluyeron en el estudio los individuos con más de un caso de melanoma cutáneo.

Autorización para la realización del estudio

El presente estudio cuenta con el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica de Cáceres. Así mismo, se ha comunicado la elaboración del estudio a las autoridades sanitarias competentes.

Conflicto de intereses

El autor del presente estudio declara bajo su responsabilidad que no está sujeto a conflicto de intereses de ningún tipo para la realización del mismo.

Variables

Para la realización del estudio, se han recogido, catalogado y analizado los datos correspondientes a un total de 37 variables, que clasificamos a continuación en tres grupos:

I) Datos epidemiológicos

Los datos cuantitativos respecto al **número de melanomas** cutáneos fueron recopilados de las bases de datos informatizadas de todos los Servicios o Unidades de Anatomía Patológica de los hospitales públicos de la Provincia de Cáceres.

Los datos referentes a la **población en la provincia de Cáceres** así como los correspondientes al Área de Salud de Cáceres (ASC), fueron obtenidos de los registros online del Instituto Nacional de Estadística. Para el cálculo de la población del ASC se tuvo en cuenta la población de los municipios que la integran según el Decreto de la Junta de Extremadura que regula la constitución de las áreas de salud de Extremadura (121-122).

Para el cálculo de la **tasa de incidencia** anual (TIA) y tasas de incidencia ajustada a la edad para una población estándar (TIAE), se han incluido los casos que cumplían los criterios de inclusión y de exclusión. Para obtener la TIA se tuvo en cuenta el número de casos de melanoma y la población en riesgo de desarrollar dicho tumor, entendida como la población anual residente en la provincia de Cáceres, desde el año 2002 al 2011 inclusive, en sumatorio menos los casos que han desarrollado melanoma durante este periodo. Para el cálculo de la TIAE se tuvo en cuenta el número de casos y la población del ASC para el periodo que abarca desde el año 2007 al 2011, ambos incluidos. Se ha optado por el cálculo de una tasa de incidencia bruta (TIB) para Cáceres y una TIAE para el ASC, porque en esta última y para el periodo de años que abarca de los años 2007 al 2011, disponemos de un registro de edad de los casos casi completo, lo que permite categorizar a ésta en diferentes intervalos de edad, paso fundamental en el proceso de estandarización. Para la totalidad de la población de la provincia de Cáceres, sin embargo, existen casos en los que no se ha encontrado registro de edad en las bases de datos consultadas. Ésto puede ser debido a que, en el momento de la realización del estudio no se compartían los mismos sistemas informáticos de base de datos de informes histopatológicos, entre los servicios de Anatomía Patológica de las distintas áreas de salud que integran el servicio de salud de la provincia. Ésto convierte a los casos sin registro de edad, en casos perdidos imposibles de estandarizar, limitando así la obtención de una TIAE aproximada. La tasa de incidencia estandarizada por 100.000 habitantes (TIAE), tiene como

referencia la población estándar mundial. El ajuste de la TIAE se ha realizado según las recomendaciones internacionales descritas por Segi et al y posteriores modificaciones de Doll et al. Las TIAE permiten establecer comparaciones entre las cifras de melanoma de distintas poblaciones del territorio nacional respecto a una estructura de edad de referencia, limitando así la potente influencia de la edad sobre las cifras de cáncer de una población determinada (123, 124).

Los **marcadores de riesgo** y los datos referidos al **lugar de residencia** de los pacientes diagnosticados de este tumor para toda la población de la provincia de Cáceres, son obtenidos del informe histopatológico que confirma el diagnóstico de la neoplasia. En su defecto, o si este informe presenta datos insuficientes, se recurre a la consulta de estos datos en el sistema de información sanitaria integrada (Proyecto Jara), o en el Sistema de Información Radiológica (Centricity RIS/PACS), pertenecientes al Servicio Extremeño de Salud (SES). Los marcadores de riesgo analizados en el estudio son la edad y el sexo, que se clasifican en número de años, y en género masculino y femenino, respectivamente. Respecto al lugar de residencia, el informe recoge el municipio de empadronamiento del paciente diagnosticado del tumor. Estos municipios, se aglutinan en 18 grupos con el objetivo de simplificar el análisis y proporcionar resultados de fácil divulgación y comprensión. La demarcación territorial de las comarcas de una provincia es ampliamente conocida por la población general. Por otra parte, los individuos que residen en un área territorial comarcal, comparten características orográficas de su área de residencia, condiciones climáticas e incluso aspectos culturales similares (proceso de comarcalización), lo que facilita el proceso inferencial de una muestra de individuos a toda su población, sin la introducción de errores añadidos en el diseño del estudio. Estos 18 grupos se corresponden a las comarcas delimitadas geográficamente en cada provincia. No obstante, aún no existe en la provincia de Cáceres una división comarcal oficial de su ámbito territorial, por lo que la comarcalización reflejada en este estudio puede variar dependiendo de la fuente consultada. Estos son los 18 territorios comarcales más reconocidos por las instituciones políticas de la provincia: Sierra de Gata (20 municipios), Tierras de Granadilla (13 municipios), Valle de Ambroz (7 municipios), Valle del Jerte (11 municipios), Campo Arañuelo (15 municipios), Valencia de Alcántara (8 municipios), Malpartida de Plasencia y Riberas del Tajo (11 municipios), Tierra de trujillo (17 municipios), Las Hurdes (5 municipios), Vegas de Alagón (25 municipios), Plasencia y Trasierra (5 municipios), La Vera (19 municipios), Los Ibores y Jara Extremeña (17 municipios), Tajo-Salor (10 municipios), Tierra de Cáceres (9 municipios), Sierra de Montánchez y Río Tamuja (14 municipios), y Las Villuercas (7 municipios).

II) Perfil histopatológico de los melanomas cutáneos de la provincia de Cáceres

Se recopilan los parámetros referentes a las características inherentes del tumor, presentes en el informe de diagnóstico anatomopatológico. Los clasificamos en los siguientes grupos de datos:

❖ Localización anatómica de la lesión

Se clasifican los tumores dependiendo de si aparecen en la cabeza y cuello, tronco, extremidades superiores o extremidades inferiores. Los tumores que aparecen en las palmas de las manos, en las plantas de los pies o en la región subungueal también son reseñados.

❖ Variables pronósticas histopatológicas

Las variables pronósticas son obtenidas del informe histopatológico confirmatorio de la tumoración. Se han evaluado de la siguiente forma:

- **Índice de Breslow:** En esta categoría se recoge la medida del espesor micrométrico tumoral en milímetros.
- **Índice de Clark:** Clasificación de los tumores en 5 niveles (I, II, III, IV y V), según las capas de piel invadidas por la neoplasia.
- **Subtipo histológico:** Se dividen en cuatro subtipos (melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, léntigo maligno melanoma y melanoma lentiginoso acral). Otros tipos más infrecuentes también son señalados (melanoma amelanótico, melanoma desmoplásico, etc).
- **Fase de crecimiento:** Puede estar presente un crecimiento en fase radial (presente o ausente), o vertical (celularidad fusiforme o epitelioides).
- **Ulceración:** Se recoge si los signos de ulceración están presentes o ausentes.
- **Signos de regresión histológica:** Se recoge si estos signos están presentes o ausentes.
- **Invasión vascular y perineural:** Se recoge si estos signos están presentes o ausentes.

- **Índice mitótico:** Sólo se tienen en cuenta los cuantificados como más de una mitosis o menos de una por milímetro cuadrado. Se excluyen los clasificados con otras medidas de cuantificación, como por ejemplo por campos de gran aumento.
- **Satelitosis:** Se recoge si existen datos de satelitosis presentes o ausentes en el informe.

❖ Características clínicas

Las variables que incluyen referencias a las características histopatológicas del tumor primario o sus metástasis se obtuvieron de los informes histopatológicos del análisis de muestras de extirpación de lesiones cutáneas. No obstante, estos datos fueron complementados con la revisión sistemática del registro de los informes radiológicos adquiridos desde las bases de datos del sistema de información radiológica (Centricity RIS/PACS).

- **Biopsia selectiva de ganglio centinela:** Se clasifican los pacientes con melanomas a los que no se realiza dicha técnica y a los que sí, y si el resultado es positivo o por el contrario es negativo para infiltración por células neoplásicas. También se adjunta el número de ganglios extirpados y el número de invadidos por células tumorales. También se recoge la localización anatómica del ganglio centinela (cervical, axilar o inguinal).
- **Linfadenectomía:** Se registra si se realiza o no, el número de ganglios extirpados y el número de afectos por infiltración neoplásica. También se recopila la localización de la región ganglionar intervenida.
- **Metástasis a distancia:** Presencia o ausencia, y su localización anatómica (cutánea o subcutánea, pulmón, huesos, cerebral, otros).
- **Estadio:** Según la clasificación de la AJCC del 2009, se clasifica a los pacientes en enfermedad localizada (melanoma in situ, estadio I y II), extensión locorregional (estadio III) o a distancia (estadio IV).
- **Lesiones cutáneas por daño solar:** Se registra la presencia de lesiones actínicas con confirmación del diagnóstico por estudio anatomopatológico. Éstas son queratosis actínica, nevus displásico, carcinoma basocelular, carcinoma escamoso y lentigo maligno.

III) Intensidad de la radiación UV en España y en la provincia de Cáceres

Los datos medios de intensidad de la radiación ultravioleta en forma de **Índice de Radiación ultravioleta (UVI) por provincias**, se corresponden a las observaciones de radiación solar en banda ancha, y fueron proporcionados por la Agencia Estatal de Meteorología (AEMET).

Los datos de **UVI para determinadas áreas de la provincia de Cáceres** (Sierra de la Covatilla, Plasencia y Cáceres), fueron cedidos por el Grupo AIRE del Departamento de Física de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Extremadura. Este grupo de investigadores cuenta con tres radiómetros localizados en estaciones de ubicación concreta en la provincia. Los valores de UVI para dichos emplazamientos han sido procesados para simular los dos patrones de exposición solar que se han relacionado con el desarrollo de melanoma cutáneo. Éstos son un patrón intermitente intenso, lo que implica la exposición abusiva y de forma prolongada al sol de forma alterna, más relacionada con actividades vacacionales, y un patrón de exposición continua y mantenida en el tiempo de los trabajadores al aire libre. Por este motivo, se han incluido los valores promedios de UVI y también los valores acumulados a lo largo de un periodo determinado (meses de verano y año completo).

A pesar de no existir una coincidencia del periodo de registro de los valores de UVI proporcionados, con el periodo en el que esta intensidad de radiación podría haberse comportado como un factor de riesgo para el desarrollo de melanoma cutáneo (puede precisar veinte o más años desde la exposición a la irradiancia solar y el momento en el que se desarrolla el melanoma), se asume la validez de los datos, ya que la actividad solar y el resto de factores que pueden modificar el UVI se mantienen constantes en el tiempo para una localización geográfica determinada, pues las variaciones que pudieran presentar por disminución del contenido de ozono estratosférico serían a largo plazo y su variación sería mínima, por lo que no tendría influencia en el valor del mismo.

Con el objetivo de poder comparar la incidencia de melanoma cutáneo entre distintos territorios sometido a distinta dosis de irradiación solar, se han establecido dos áreas dentro de la provincia con un valor de UVI marcadamente diferente. Por acuerdo, denominamos área de irradiación ultravioleta elevada (**AUVE**), a las comarcas de Valle de Ambroz, Valle del Jerte y La Vera, ya que su demarcación territorial se encuentra localizada entre dos bases de registro radiométrico ultravioleta (ciudad de Plasencia y Sierra de la Covatilla). Designamos el área de irradiación ultravioleta intermedia (**AUVI**), a la comarca de Tierras de Cáceres, por encontrarse en ésta la tercera base de registro de radiación UV del grupo AIRE (ciudad de Cáceres).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis estadístico de los datos

El análisis estadístico se llevó a cabo con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics® versión 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL; EE.UU.).

Se ha realizado un análisis descriptivo de todas las variables recogidas en el estudio. Las variables categóricas han sido expresadas como frecuencias y porcentajes. Las variables no categóricas se expresan como medias y/o medianas, y su medida de dispersión correspondiente (desviación estándar y rango intercuartílico, respectivamente).

Con el fin de determinar la existencia de dependencia entre las variables evaluadas, se han efectuado comparaciones mediante tests paramétricos (si se ajusta a las pruebas de normalidad), aplicando sus equivalentes no paramétricos en el supuesto de distribución muestral que no cumple las hipótesis de normalidad. Los tests utilizados en el análisis bivariado han sido los siguientes:

- Para la comprobación de la existencia de relación entre variables categóricas se ha optado según procediera, por un análisis de tablas de contingencia mediante el test de chi-cuadrado, o el test de probabilidad exacta de Fisher, según procediera.
- Para comparar variables no categóricas se aplicó la prueba t de Student o el análisis de la varianza (ANOVA), cuando se trata de datos pertenecientes a una muestra con distribución normal. Cuando no existía distribución normal de las variables, se han aplicado tests no paramétricos, tales como la U de Mann-Whitney o el test de Kruskal-Wallis.

Todas las pruebas estadísticas corresponden a pruebas bilaterales, considerando como nivel de significación estadística un valor de p menor a 0.05.

RESULTADOS

Resultados

El conjunto de nuestra serie incluye 404 casos de melanoma cutáneo para la provincia de Cáceres, de los que 253 pacientes cumplen los criterios de inclusión para este estudio y por tanto, han sido introducidos en el análisis. Durante la recogida de datos, la mayor parte de las variables presentan registros que se aproximan al tamaño muestral, y sólo en algunas se pudieron recoger un número de datos limitados o escasos, por encontrarse estos erróneos o ausentes.

Debido al elevado número de variables analizadas y de datos obtenidos, se han representado estos en forma de figuras y tablas que facilitan su comprensión.

I) Epidemiología

Análisis descriptivo de los melanomas cutáneos en la provincia de Cáceres

El número de pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo en los centros sanitarios de la provincia de Cáceres durante los años 2002 al 2011 y que cumplían los criterios diagnósticos para melanoma cutáneo fue de 404. No obstante, teniendo en cuenta los pacientes que verifican alguno de los criterios de exclusión y a los que se ha aplicado un filtro de selección de casos para un conjunto mínimo de datos (nivel de Clark, índice de Breslow o subtipo histológico), hemos obtenido un número definitivo de casos de 253.

Según datos del Instituto Nacional de Estadística de España, esta provincia de la Comunidad Autónoma de Extremadura cuenta con una población variable dependiendo del año que se consulte. Durante el periodo de estudio la población de esta provincia se encontraba entre 410.000 y 415.000 habitantes (Ver Tabla 12) (125).

Con el objetivo de calcular una tasa de incidencia ajustada a la edad (TIAE) representativa de la población en análisis, también hemos estudiado la población y los casos de melanoma cutáneo pertenecientes a una muestra representativa de la misma (Area de Salud de Cáceres). De esta forma, podemos efectuar la extrapolación de los resultados desde una muestra (población del ASC), a la población en estudio (población de la provincia de Cáceres), respecto a una

estructura de edad estándar. Para el ASC, la población registrada en el año 2011 según su demarcación territorial fue la adjunta en la figura 30.

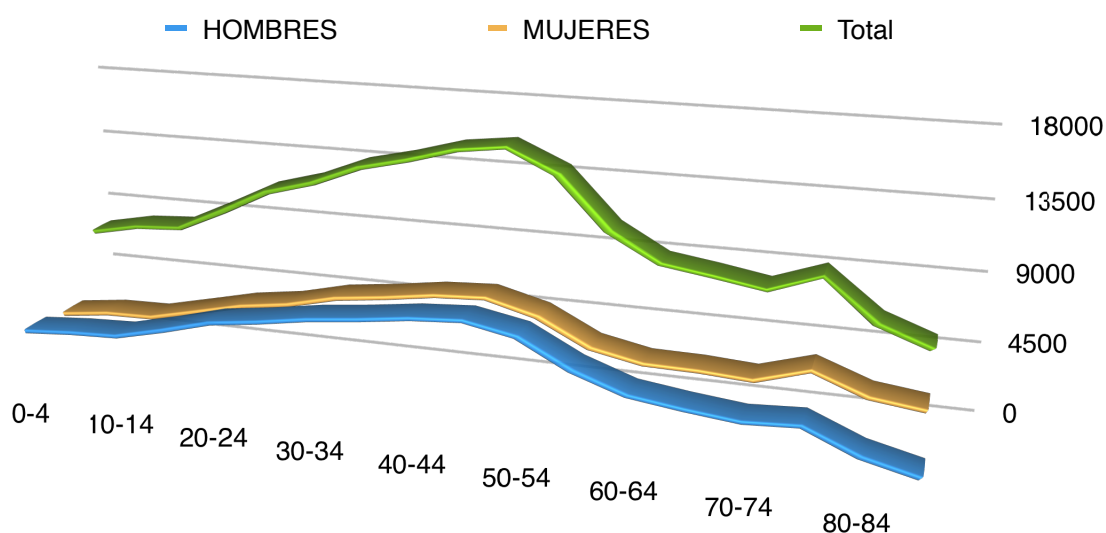


Figura 30: Población del ASC. Ver datos en Tabla 13

❖ **Número de individuos en estudio**

El número medio de personas de la provincia de Cáceres durante el periodo en estudio fue de 412.696 (DE = 1669). Para el ASC el número de habitantes fue de 199.043 individuos.

El número medio de varones en la provincia fue de 206.099 (DS = 430), y el de mujeres de 206.597 (DE = 1580). En el ASC los varones fueron 97.587 y las mujeres 101.456.

❖ **Número de casos y distribución por edad y sexo**

El número total de casos de melanoma cutáneo durante el periodo en estudio en la provincia de Cáceres fue de 404. El número total de casos incluidos en el análisis de datos es de 253.

En el momento del diagnóstico, la edad media fue de 62 años (DS = 17.9), con una mediana de 65 años (rango = 72).

Un 29% de los pacientes tenía 75 o más años de edad, seguido de un 13% localizados en el intervalo de edad de entre 15 y 39 años de edad.

En el grupo masculino, el 19% de los casos presentaba 75 o más años de edad, seguido de un 17.9% de hombres que se encontraban en el intervalo de edad de 15 a 39 años.

En el caso de las mujeres, el 37.3% de los casos de melanoma cutáneo presentaban 75 o más años de edad, seguido en segundo lugar por el grupo de edad de entre 70 a 74 años (13.2%), y en tercer lugar por el intervalo de edad de 15 y 39 años (8.5%).

En cuanto a la distribución por sexos, el 41.8% fueron hombres y el 56.9% mujeres (Figura 31).

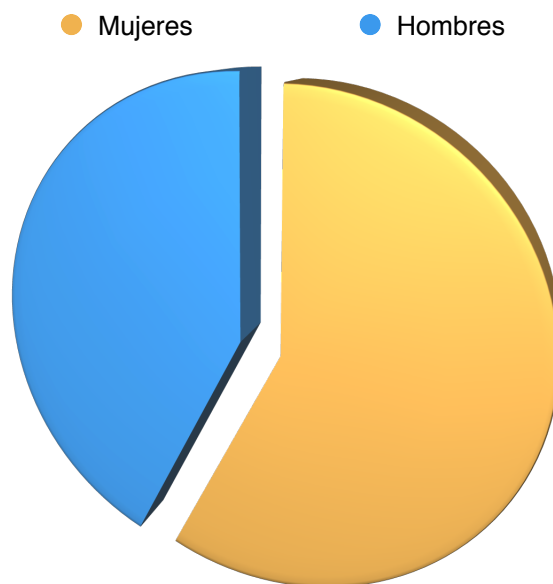


Figura 31: Distribución por sexos (%).

❖ Tasa de incidencia anual (TIA) del melanoma cutáneo en la provincia de Cáceres

La tasa de incidencia anual durante el periodo en estudio fue de 6.13 casos/100.000 habitantes y año.

La tasa de incidencia más baja se registró en el año 2002 (2.92/100.000), mientras que la más alta fue en el 2011 (11.55/100.000) (Figura 32).

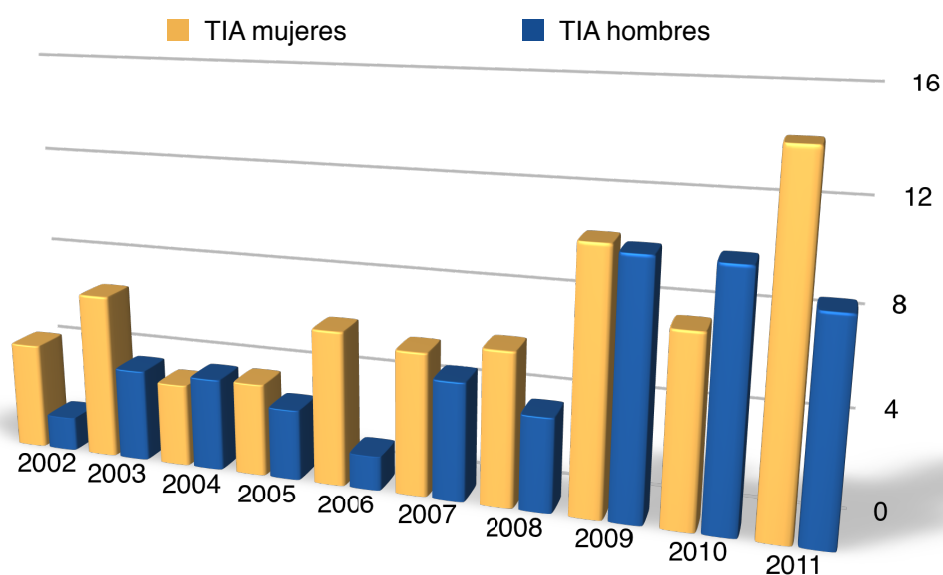


Figura 32: Tasa de incidencia anual por sexos, provincia de Cáceres. Ver datos en Tabla 15.

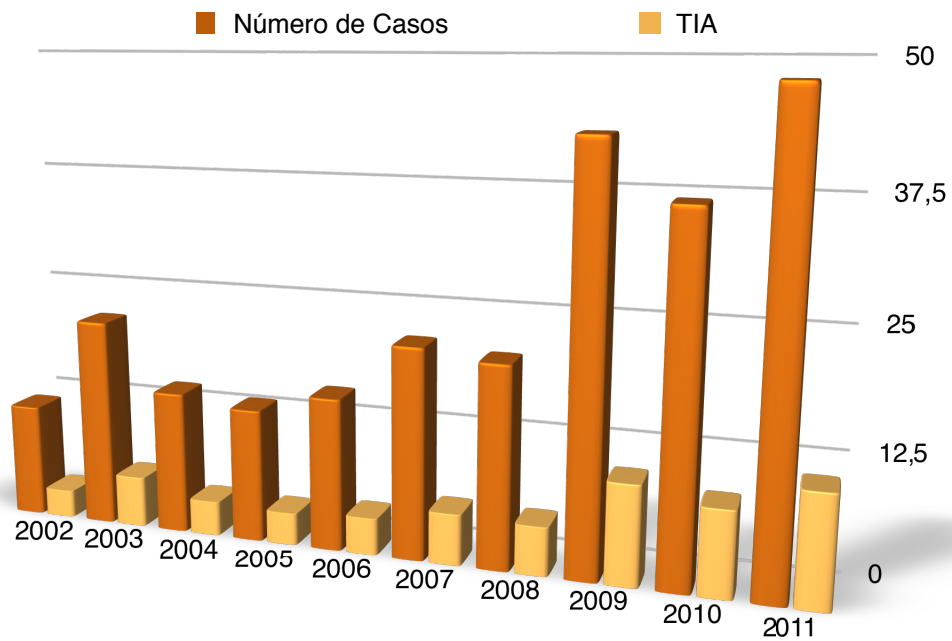


Figura 33: Número de casos y TIA para el melanoma en la provincia de Cáceres. Ver datos en Tabla 14.

La TIA en el periodo de 10 años para los hombres fue de 5.14 y en las mujeres de 6.97 casos por cada 100.000 habitantes y año (Figura 33).

En el caso de los varones, la incidencia más alta se registró en el año 2009 (10.21/100.000), mientras que la más baja fue en el año 2006 (1.45/100.000).

En las mujeres, la incidencia acumulada más elevada fue en el año 2011 (14.36/100.000), mientras que la más baja fue en el 2004 (3.41/100.000).

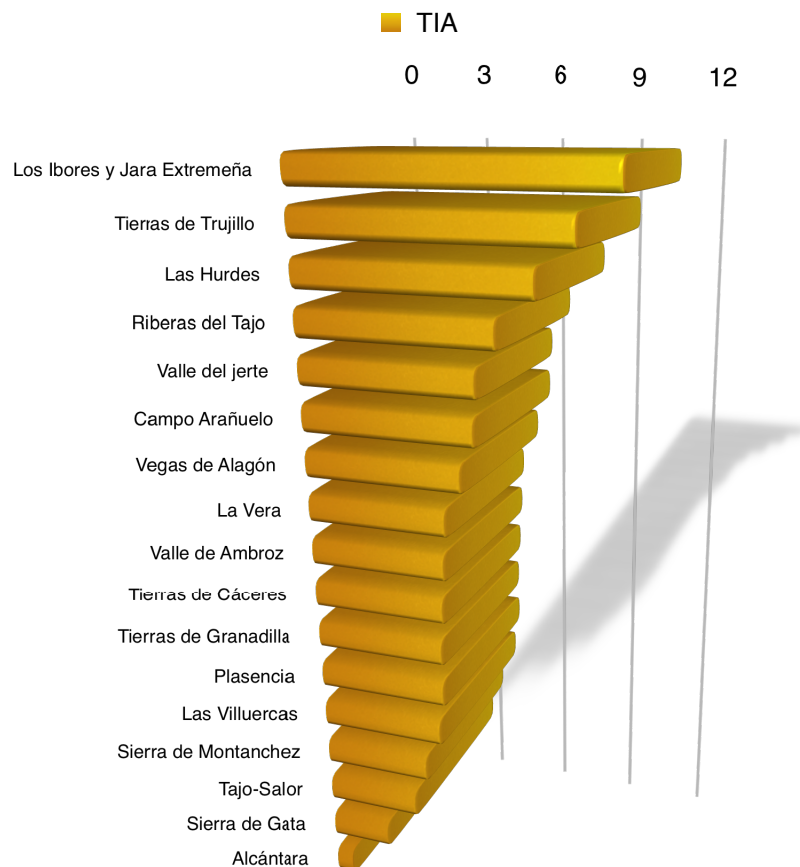


Figura 34:TIA para comarcas de la provincia de Cáceres. Ver datos en Tabla 16.

❖ Distribución de los casos de melanoma en la provincia de Cáceres

Se detectaron un mayor número de casos proporcionalmente a su población, en la comarca de Los Ibores y Jara Extremeña (10,9/100.000), seguido de la de Tierras de Trujillo (9,5/100.000).

Las cifras más bajas de casos de melanoma en proporción a la población residente se detectó en la comarca de Valencia de Alcántara (0,6) seguida de la de Sierra de Gata (2,2) (Figura 34).

Para el Área de Salud de Cáceres se analiza el periodo que abarca desde el año 2007 al 2011, ambos inclusive

El número de pacientes con melanoma cutáneo en esta muestra representativa (ASC) durante el periodo descrito fue de 107.

El número de casos de melanoma cutáneo en hombres fue de 47, mientras que en las mujeres se registraron un total de 60.

La tasa de incidencia estandarizada a la edad (TIAE) en el género masculino fue de 5.96 casos por 100.000 habitantes y año. En el caso del género femenino la TIAE fue de 6.2 casos por 100.000 habitantes y año (Figura 35).

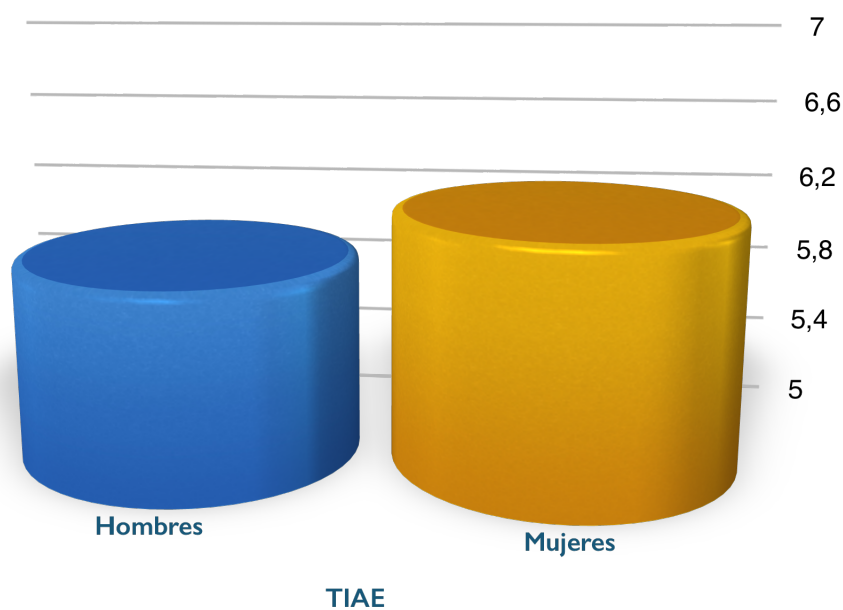


Figura 35: Tasa de incidencia ajustada a la edad (estandarizada) para el melanoma cutáneo, para el Area de Salud de Cáceres, por sexos. Ver datos en Tabla 17.

II) Histopatológicos

Datos clínicos

❖ Localización anatómica

La distribución de los melanomas cutáneos de la población de Cáceres, según la localización anatómica del tumor fue la descrita a continuación. Por orden decreciente, las localizaciones anatómicas más frecuentes fueron la cabeza y el cuello (38.7%), seguido del tronco (26%), mientras que los localizados en las partes acras del miembro superior (palmas y lechos subungueales) fueron las más infrecuentes (0,9%) (Figura 36).

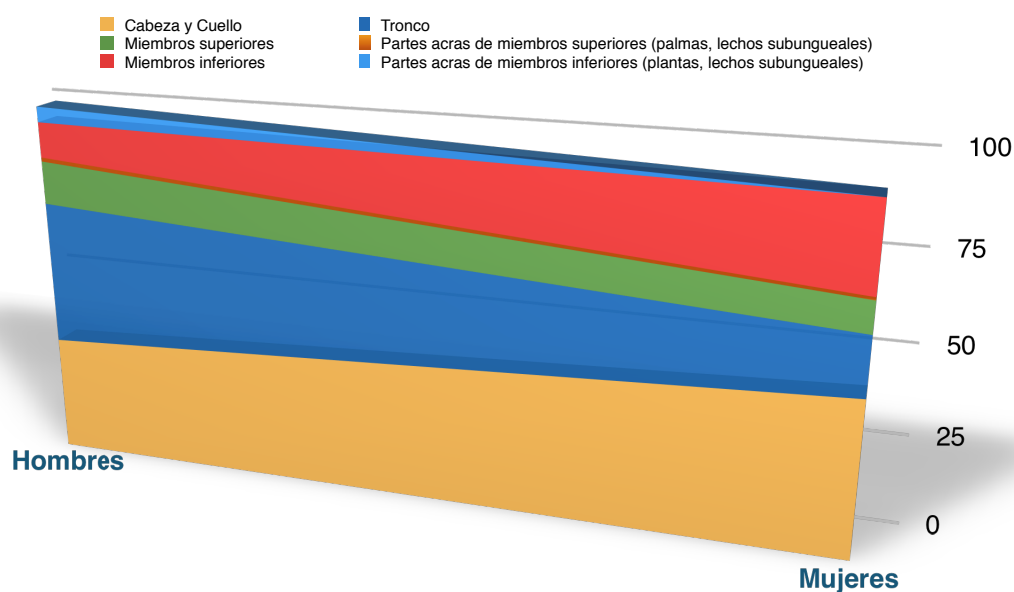


Figura 36: Distribución de la localización anatómica del melanoma por sexos (%). Ver datos en Tabla 18.

Perfil histopatológico de los melanomas cutáneos

❖ Subtipo histológico

El tipo histopatológico más frecuente fue el melanoma de extensión superficial (44%), seguido del melanoma nodular (21%) y el del lentigo maligno (21%). El más infrecuente fue el melanoma verrucoso (0,6%) (Figura 37).

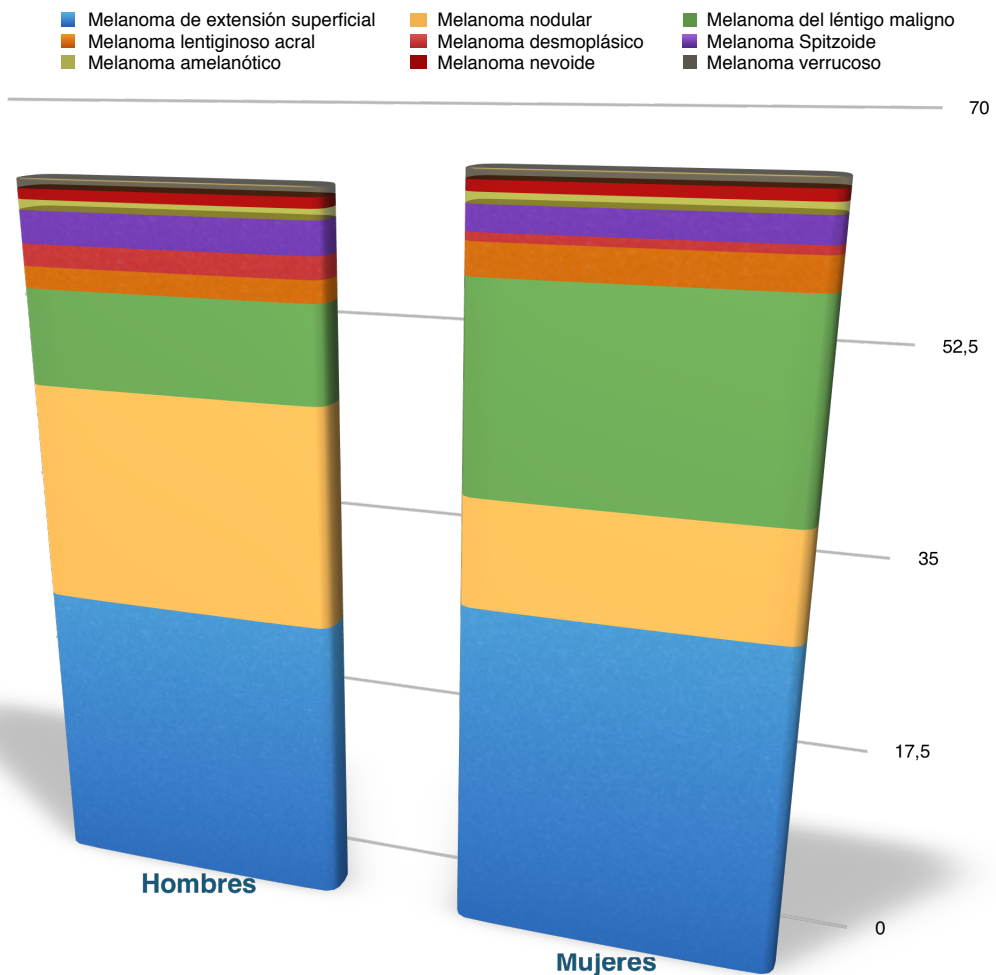


Figura 37: Distribución del subtipo histológico de las lesiones por sexos. (%) Ver datos en Tabla 19.

❖ Patrón de crecimiento radial y vertical

La fase de crecimiento radial no se encontraba presente en el 68% de los casos. Cuando se encontraba un patrón de crecimiento tumoral radial, el más frecuente fue el tipo de extensión superficial (31%).

La fase de crecimiento vertical se encontraba ausente en el 82% de los casos. El patrón vertical epitelioides fue la forma de presentación más frecuente (48%) (Figura 39).

❖ Respuesta linfocítica y signos de regresión histológica

Se registraron infiltrados linfocíticos en el 85% de los casos. La respuesta linfocítica peritumoral fue la más frecuente (74%).

Los signos de regresión histológica aparecían en el 15% de los pacientes (Figura 39).

❖ Índice de Clark y espesor de Breslow

En un 27.5% de los casos el nivel de Clark fue de IV, seguido en frecuencia por el nivel II (21.6%). Sólo un 10% de los pacientes presentaba un nivel V.

Un 40.3% de los pacientes presentaba un nivel de Breslow inferior a un milímetro, lo que constituye el grupo con más números de casos. Sin embargo, el 19.3% presentaba un espesor tumoral de más de 4 mm (Figura 38).

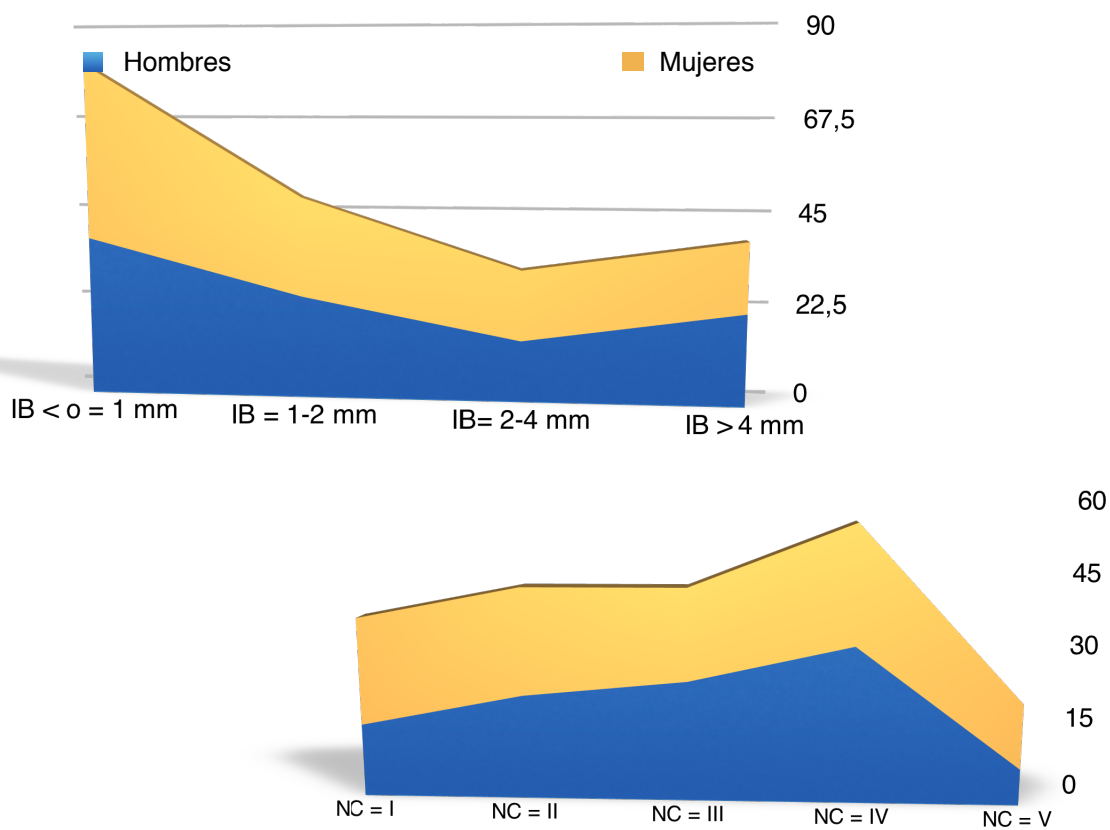


Figura 38: Nivel de Clark (IC) y espesor de Breslor (IB). Ver datos en tablas 24 y 25.

❖ **Ulceración y número de mitosis**

El 61% de los casos no presentaba signos de ulceración, mientras que el 38% sí presentaba ulceración.

El 45% de los pacientes presentaba un número de mitosis inferior a I por milímetro cuadrado, y el 55% presentaba más de una (Figura 39).

❖ **Invasión vascular y perineural**

El 87,5% de los casos no tenía signos de infiltración vascular.

Sólo el 7% presentaba signos de invasión perineural (Figura 39).

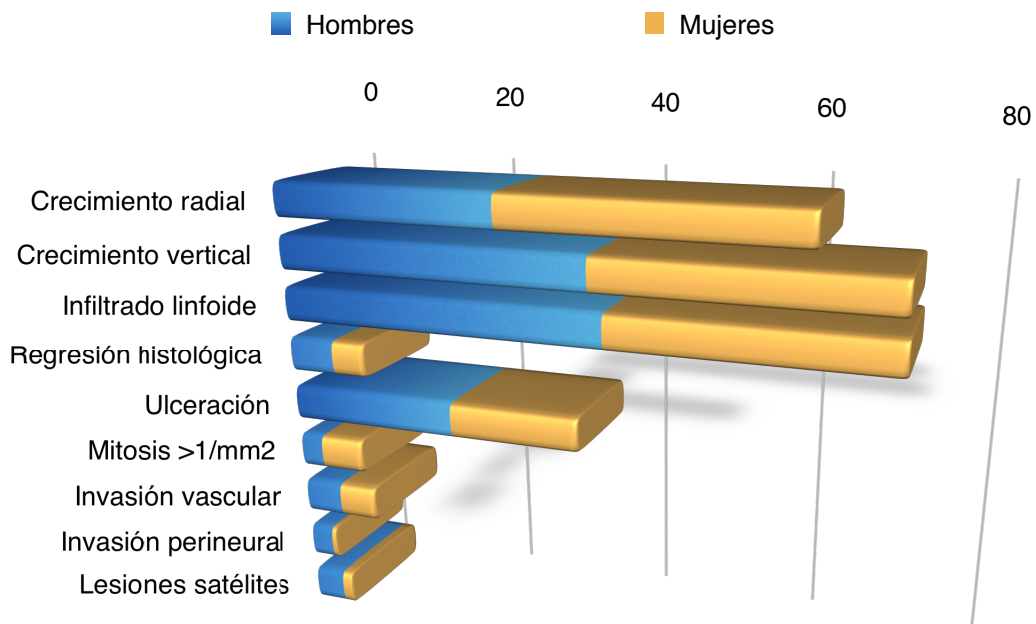


Figura 39: Distribución de los parámetros pronósticos según el sexo (%). Ver datos en tablas 20, 21, 22, 23, 26, 27, 28, 29 y 30.

❖ Presencia de lesiones cutáneas previas y satelitosis

El 57.5% de las muestras presentaban lesiones cutáneas previas. De estos, la mayor parte asociaban nevus melanocíticos (93%).

No obstante existe un alto porcentaje, un 67,5%, de informes anatomopatológicos en los que no se recoge este dato (147 casos).

Un 8% de los pacientes presentó satelitosis de melanoma cutáneo (Figura 39).

❖ Márgenes quirúrgicos

Los márgenes quirúrgicos se encontraron libres de afectación neoplásica en el 80% de los casos (Figura 40).

❖ **Biopsia selectiva del ganglio centinela**

Se extirparon un número medio de 1,8 ganglios linfáticos (mediana = 2) durante el proceso de biopsia selectiva del ganglio centinela, con una desviación típica de 1,1. El grupo con más acúmulo de casos fue en el que se extirparon 2 ganglios centinela.

En el 74% de los pacientes, el resultado del estudio histopatológico del ganglio centinela fue negativo para afectación neoplásica. Del 20.8% en los que el resultado fue positivo, el número medio de ganglios centinela que presentaba infiltración de células neoplásicas de melanoma fue de 0,25 (DE = 0.5), registrándose un cúmulo de casos para los de un ganglio afecto (Tablas 32 y 33).

La localización anatómica del ganglio centinela más frecuente fue en la región inguinal (40%), seguida de la axila (37%) y de la cabeza y cuello (24%) (Figura 40).

❖ **Linfadenectomía**

Esta técnica se practicó en 33 casos. En el 51.5% el resultado fue negativo para metástasis linfoganglionares (Tabla 35).

El número medio de ganglio extirpados de cada región ganglionar fue de 14 (DE=9.8), destacando un cúmulo de casos en los que se extirparon 8 o 9 ganglios (13%).

El número medio de ganglios que fueron informados como infiltrados por células neoplásicas fue de 0,95 (DE=1,4), registrándose cúmulo de casos en los que se escindieron entre 1 a 4 estaciones ganglionares (41%) (Tabla 36 y 37).

La localización anatómica más frecuente fue la región inguinal (39%), seguida por la axilar y la cervical (30% cada una) (Figura 40, Tabla 38).

❖ **Metástasis a distancia**

El 13.2% de los pacientes analizados desarrollaron metástasis durante el periodo de estudio.

Las metástasis cutáneas o subcutáneas fueron la forma de presentación más frecuente (28.8%), seguido de las localizadas en los ganglios linfáticos inguinales (20%). Otras localizaciones metastásicas fueron el pulmón (8%), las hepáticas (6%), o las cerebrales (2%) (Figura 40, Tabla 39).

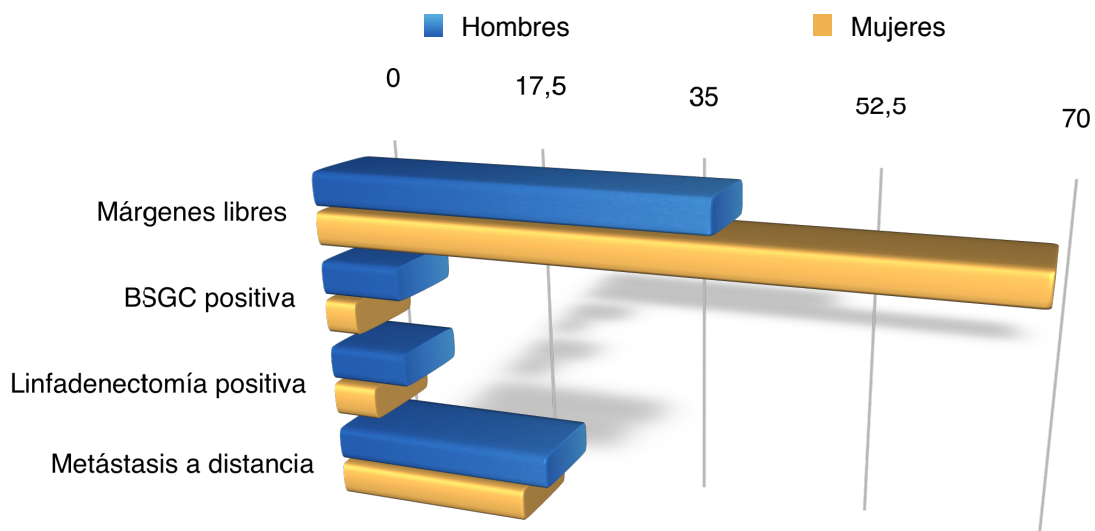


Figura 40: Distribución de factores pronósticos relacionados con el estudio clínico-patológico, por sexos. Ver datos en Tablas 31, 33, 35 y 39.

❖ Estadío de la AJCC

Durante el periodo en estudio, el estadío de los pacientes con melanoma, según la clasificación vigente de la AJCC (2009) más frecuente fue el I (43.5%), seguido del tumor in situ y el estadío II (16.7% cada estadío) (Figura 41).

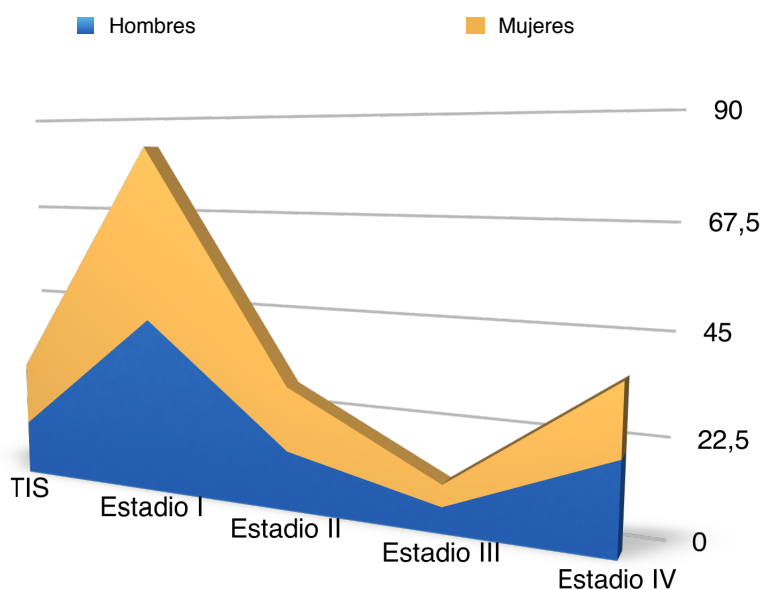


Figura 41: Distribución por sexos del estadío según la AJCC 2009. Ver datos en tabla 40.

❖ Coexistencia de lesiones actínicas

La presencia de lesiones por daño solar en la piel de los pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo se registró en 72 casos (28.4% de todos los pacientes del estudio).

La lesión cutánea más frecuente fue el nevus displásico (27%), seguido del carcinoma basocelular y las queratosis actínicas (21.4%), y el carcinoma espinocelular (17%). También el lentigo maligno apareció asociado a un 17% de los casos de melanoma (Figura 42).

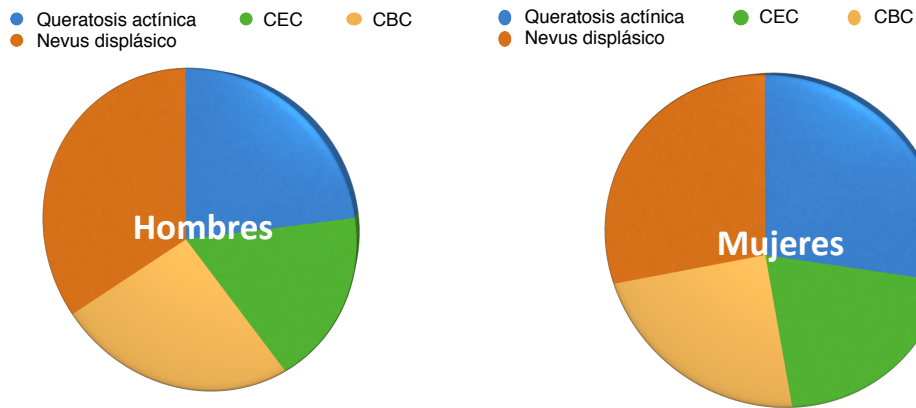


Figura 42: Distribución de lesiones coexistentes en hombres y mujeres. Ver datos en tabla 41.

III) Datos relativos a la intensidad de la radiación ultravioleta

Índice UV en España

Teniendo en cuenta que los factores más influyentes sobre el valor del UVI son la latitud y la altitud, los valores más elevados de UVI medio durante los meses de verano (Junio, Julio y Agosto), correspondían a localizaciones de las Islas Canarias, por su menor latitud y relieve montañoso. Por orden decreciente, la base de Izaña en Tenerife ocupa el primer lugar (UVI=13,3), seguido por Santa Cruz de Tenerife (11,4) y Las Palmas de Gran Canaria (10). Del mismo modo, los valores máximos más elevados fueron recogidos en territorios insulares, como Izaña (14,3), Santa Cruz de Tenerife (11,7) y Las Palmas de Gran Canaria (11,1). Los valores mínimos más elevados se encontraron en Izaña (11,6), Santa Cruz de Tenerife (10,5) y Las Palmas de Gran Canaria (9,4). En cuanto a los valores acumulados de UVI, los promedios más elevados se registraron de igual modo en las Islas Canarias, en Izaña (118,3), Santa Cruz de Tenerife (95,6) y Las Palmas de Gran Canaria (92,3). Lo mismo ocurre con los valores acumulados estivales promedios más elevados, encontrando en primer lugar a Izaña (40,1), Santa Cruz de Tenerife (33,5) y Las Palmas de Gran Canaria (30,2) (Figura 43).

Dentro del entorno peninsular, Cáceres aparece como el punto geográfico con el UVI medio más elevado (9,5), junto con el área de Granada que comparte el mismo valor promedio (9,5). La región de Cáceres también soporta los valores de UVI máximo más elevados de la geografía peninsular (10,6), seguido por Ciudad Real (10,5). El área de Cáceres (8,6) y Granada (8,4) son las demarcaciones no insulares con los UVI mínimos más elevados. Respecto al UVI acumulado medio anual, los valores medios más elevados se registraron en Cádiz (71,8) y en Granada (71,3). En este aspecto, los valores de UVI acumulado promedio anual correspondientes a la provincia de Cáceres (67,4) se colocan en noveno lugar. Los valores acumulados de UVI estival promedio más elevados se encontraron en Granada (28,7), seguido en segundo lugar por Cáceres (28,4) (Figura 43).

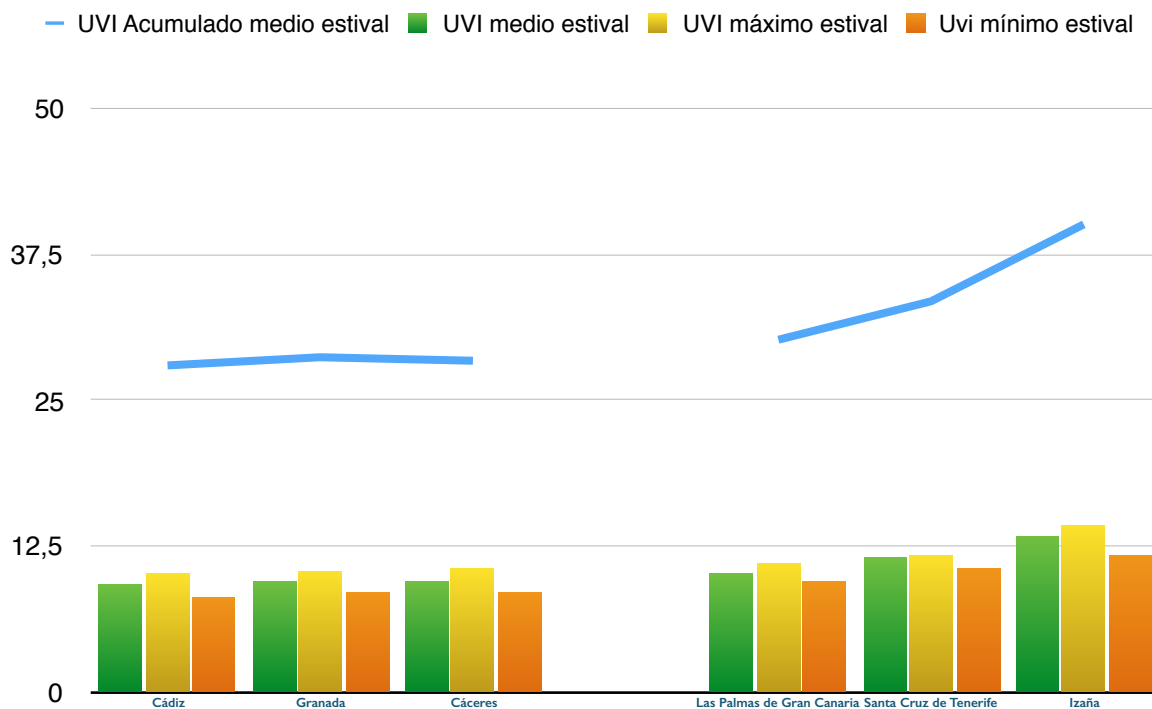


Figura 43: Intensidad de la radiación UV en regiones las españolas que registran los valores más elevados Ver datos en Tabla 42.

Índice UV en la provincia de Cáceres

Los valores más elevados de UVI medio durante los meses de verano (Junio, Julio y Agosto), correspondían por orden decreciente a La Sierra de la Covatilla (7.8), Cáceres (7.6) y Plasencia (7.1). Los valores máximos más elevados fueron recogidos en la Sierra de La Covatilla (12.6) seguido por Cáceres (12.3).

En cuanto al UVI acumulado medio anual, los valores medios más elevados fueron registrados en la Sierra de la Covatilla (57) seguido por Cáceres (53,1) y Plasencia en tercer lugar (51,3).

Los valores de UVI acumulado medio estival más elevados se encontraron en la Sierra de la Covatilla (23,4), Cáceres en segundo lugar (22,9) y Plasencia en tercero (21,4) (Figura 44).

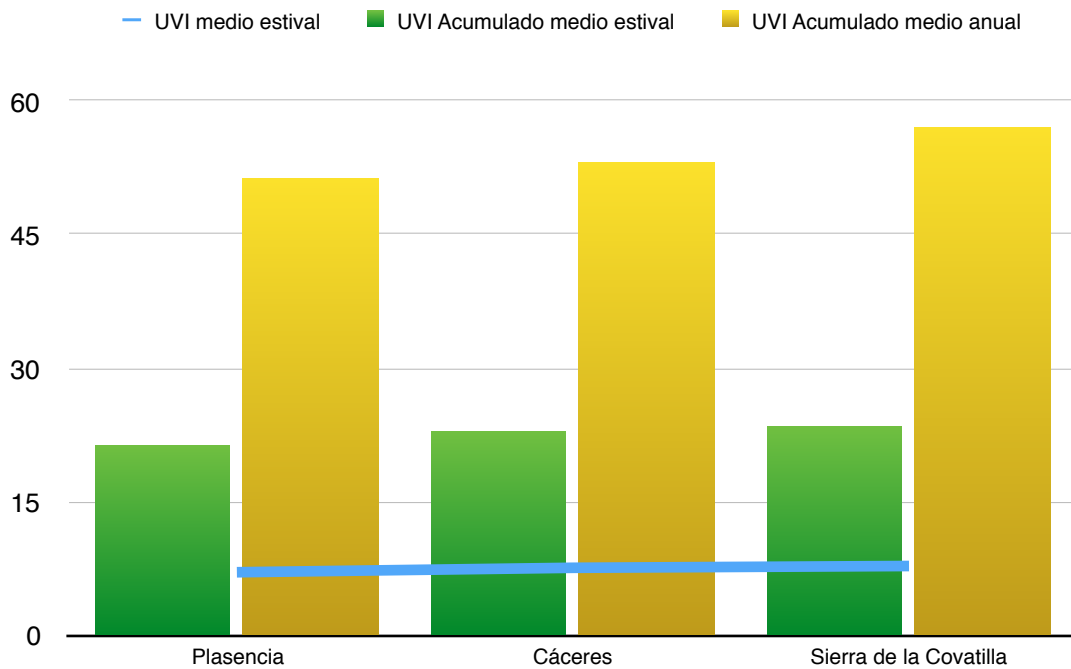


Figura 44: Intensidad de la radiación UV en tres localizaciones de la provincia de Cáceres. Ver datos en tabla 43.

Intensidad de radiación UV de Cáceres respecto a otros territorios

Se puede reconocer la posición de los valores correspondientes a la provincia de Cáceres en cuanto al UVI medio estival en 4º lugar, situado detrás de los territorios insulares (más cercanos al trópico), o regiones costeras de montaña (altitud).

En cuanto a los valores máximos más elevados se sitúa en 4º lugar, al igual que en lo que se refiere a los valores mínimos más altos.

Refiriéndonos al UVI acumulado medio anual, la provincia de Cáceres se reconoce en 9ª posición.

Se localiza en 5º lugar cuando se tiene en cuenta el UVI acumulado medio estival.

	UVI medio estival	UVI máximo	UVI mínimo	UVI acumulado medio anual	UVI acumulado medio estival
1º	Izaña (Tenerife)	Izaña (Tenerife)	Izaña (Tenerife)	Izaña (Tenerife)	Izaña (Tenerife)
2º	Santa Cruz de Tenerife	Santa Cruz de Tenerife	Santa Cruz de Tenerife	Santa Cruz de Tenerife	Santa Cruz de Tenerife
3º	Las Palmas de GC	Las Palmas de GC	Las Palmas de GC	Las Palmas de GC	Las Palmas de GC
4º	Cáceres	Cáceres	Cáceres	Cádiz	Granada
5º	Granada	Ciudad Real	Ciudad Real	Granada	Cáceres
6º	Cádiz	Granada	Granada	Almería	Cádiz
7º	Almería	Córdoba	Almería	Huelva	Almería

Tabla 6: Posicionamiento de territorios geográficos respecto a la intensidad de la radiación UV (UVI). Ver datos cuantitativos en Tabla 42.

En resumen, en todos los parámetros referidos a excepción de cuando se trata del UVI acumulado medio anual, la provincia de Cáceres se sitúa siempre y únicamente tras las regiones insulares (Tenerife y Las Palmas de Gran Canaria). Sólo en cuanto a los valores de UVI acumulado medio estival también lo hace detrás de la provincia de Granada (Tabla 6).

Diferencias clínico-histopatológicas en áreas con UVI significativamente diferente

Las diferencias entre los datos clínicos o histopatológicos de los pacientes con melanoma cutáneo residentes en áreas de la provincia de Cáceres con un nivel de irradiación ultravioleta significativamente diferente, tienen destacado interés en nuestro estudio, pues dichas diferencias marcarán los hallazgos más determinantes de la presente investigación. Se muestran de forma pormenorizada en las tablas 7 y 8.

Edad (X/DE)	Sexo (%)		Localización anatómica (%)					Subtipo Histol (%)					Espesor (mm)		Infiltrado leuc.		Ulceración (%)		Regresión (%)		Invasión vascular (%)		Invasión perineural (%)	
	H	M	CyC	T	MSS	MII	Acral	MES	MN	LM	LA	Otros	E (X/DE)	B (Mo da)	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Si	No	Si	No	Si	No
PL	65.4/13.8	26.3	73.4	47.3	26.3	5.3	21.0	58	0	33	8	0	1.7/1.55	I	66	33	75	25	66	33	-	-	-	-
CC	51.7/18.4	50	50	34	34	10	16	44	25	11	3	14	2.8/3.3	IV	78	21	32	67	13	87	5	94	5	94
SCV	59.7/14	50	50	30	26	-	26	17	57	28	14	-	2.3/2.5	III	87	12	54	46	16	83	28	71	-	-
PL-SCV	62.2/14	39.5	60.5	38	26	2	23.9	57	18	21	3	-	2.1/2.2	II	81	18	60	40	33	66	25	75	4.7	95

Tabla 7: Diferencias clinico-histológicas entre los casos de melanomas con distinto UVI (I)

Mitosis (%)	Satélites (%)		Lesión previa (%)			BSGC (%)		Metástasis (%)		Estadio (%)					Lesión actínica asociada (%)									
	<1	>1	Si	No	Nevus	LM	No	Positivo	Negativo	Si	No	TIS	I	II	III	IV	QA	LM	CBC	CEC	QS	Nevus	Sin alt disp	
PL	-	-	-	-	60	20	20	33	66	-	-	23	47	17	5	5	2.6	2.6	10.5					84
CC	44	66	3	97	50	0	50	20	80	27	73	14	42	14	5	22	2.7		4.7				11.3	80.4
SCV	-	-	33	66	80		20	14	85	-	.	13	59	18	9	-	-	-	-	-	-	-	-	100
PL-SCV	-	-	25	75	70	10	20	20	80	9	91	16	49	16	2	7	1.1	1.1	4.7					93

Tabla 8: Diferencias clinico-histológicas entre los casos de melanomas con distinto UVI (II)

DISCUSIÓN

Discusión

Hasta la segunda mitad del siglo XX no se ha prestado especial interés en la filiación y el control de los casos de cáncer. Es justo a partir de ese momento cuando se ponen en funcionamiento una serie de registros de cáncer en diferentes países, que ponen de manifiesto datos de marcado interés científico. Entre otros, se admite al cáncer de piel como la neoplasia maligna de diagnóstico más frecuente en la raza blanca. Afortunadamente, los tipos de cáncer de piel que se asocian a una mayor mortalidad muestran una menor incidencia. Tal es el caso del melanoma cutáneo, que constituyendo más del 90 % de las causas de muerte por cáncer de piel, es hasta 20 veces más infrecuente que el cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) (126). No obstante, a pesar de que actualmente es considerado como una neoplasia relativamente rara a nivel internacional, la distribución epidemiológica mundial es claramente desigual. Las cifras de casos de melanoma registradas en los últimos 20 años en países como Australia y Nueva Zelanda, lejos de estabilizarse, muestran un continuo y progresivo incremento, alcanzando en algunos grupos poblacionales, la consideración de epidemia a escala mundial. La radiación solar ha sido descrita como uno de los factores de riesgo implicado en este hecho. En concreto, parece ser que la modificación en los hábitos de vida en relación a la exposición solar puede ser el factor responsable de este incremento (127,128).

La radiación solar constituye uno de los primeros carcinógenos descritos para el ser humano. Identificada desde hace más de un siglo, supone el factor de riesgo ambiental más importante en el desarrollo de estas lesiones (129). Sin embargo, no todos los grupos de investigación comparten de forma clara el papel de la radiación UV en el incremento desmesurado de las tasas de melanoma observadas en determinadas áreas de la geografía mundial. De esta forma, se pone en duda el concepto de epidemia melanoma acuñado para estas regiones, e incluso existen grupos de investigadores que adoptan posiciones contrarias a esta afirmación (130).

En el presente estudio se pretende analizar una muestra poblacional de casos de melanoma pertenecientes a una determinada localización de la geografía española, con el objetivo de aportar información adicional que pueda ayudar a resolver determinadas cuestiones relacionadas con dicha controversia.

I) Distribución del melanoma en la provincia de Cáceres

El territorio provincial de Cáceres abarca una extensión total de 19.900 km cuadrados, limitando al norte con la provincia de Salamanca y Ávila, al sur con la provincia de Badajoz, al este con la provincia de Toledo y al oeste con la frontera portuguesa. La población total de la provincia de Cáceres entre los años 2002 y 2011 varía desde los 410.242 a los 415.446. Con el objetivo de unificar criterios y teniendo en cuenta que este cambio en el número de habitantes en función del año escogido, influye de forma inapreciable en el cálculo de una tasa, se ha escogido para el análisis estadístico de los datos de todos los grupos muestrales, la cifra de individuos pertenecientes al padrón municipal para el año 2011. Por tanto, cuando tomamos como referencia la población de la provincia de Cáceres para el año 2011 (415.446), encontramos registrados un total de 208.873 mujeres y 206.573 hombres (121).

La ley 10/2001 del 28 de Junio, de Salud de Extremadura, establece las demarcaciones territoriales en las que se ordena el sistema sanitario público de Extremadura. De esta forma, la provincia de Cáceres cuenta con cuatro áreas de salud en el momento de la realización del estudio, que conforman la estructura asistencial de la provincia y proporcionan asistencia sanitaria pública a toda la población de la misma. Esta ordenación se realiza conforme a criterios geográficos, demográficos, socioeconómicos, epidemiológicos, laborales, culturales, de vías de comunicación, de recursos y respondiendo a delimitaciones según la comarcalización existente (122). Podemos distinguir el Área de Salud de Cáceres, de Coria, de Plasencia y de Navalmoral de la Mata. El Área de Salud de Cáceres ocupa la franja sur de la provincia, abarcando un total de 10.500 km cuadrados y limitando al norte con la vertiente sur del tajo, al sur, este y oeste con las fronteras de Badajoz, Toledo y Ciudad Real, y Portugal, respectivamente. Este área se subdivide a su vez en 24 zonas de salud que integran un total de 199.043 habitantes, lo que supone alrededor del 48% de la población de toda la provincia, de los que 97.587 son hombres y 101.456 mujeres, que se distribuyen en 79 núcleos poblacionales. De éstos, el 44% habitan en municipios de más de 1.000 habitantes y el 46% en la ciudad de Cáceres. Los datos de población proporcionados en el presente estudio proceden de la revisión del padrón municipal para el año 2011, según datos del instituto nacional de estadística (121, 131).

Recopilamos los casos diagnosticados de melanoma durante el periodo que abarca desde el año 2002 al 2011, ambos incluidos, tanto para la provincia de Cáceres como para el Área de Salud de Cáceres. Hasta el momento actual, no existen registros de melanoma para el área seleccionada en la muestra de nuestro estudio, pero tampoco para la provincia a la que pertenece, ni siquiera para toda la franja oeste de España, a excepción de la comunidad de

Asturias. Es por tanto, de especial interés conocer la distribución de este tumor para el centro y suroeste de nuestro país, dado que se encuentra determinado por una geografía y orografía específicas, y además está sometido a unas condiciones meteorológicas sustancialmente distintas al del resto de las comunidades donde sí existen datos para este tumor.

En la provincia de Cáceres, se registraron un total de 404 casos de melanoma cutáneo durante el periodo de 10 años que se delimitó para la realización del estudio. Teniendo en cuenta los criterios de inclusión y de exclusión, el total de pacientes que se incluyeron en el análisis se redujo a 253 casos. El porcentaje de casos registrados en mujeres fue superior al registrado en hombres.

Teniendo en cuenta la población anual de la provincia proporcionada por el instituto nacional de estadística, la incidencia del melanoma cutáneo para la provincia de Cáceres aumentó desde sus valores más bajos registrados en el año 2002 (Incidencia=2.92) hasta multiplicarse por 3 en el final del periodo de estudio (Incidencia año 2011= 11.55). Este incremento anual fue progresivo, registrándose un incremento más significativo para el año 2009 (Figura 21). Considerando a ambos géneros por separado en dos grupos de forma aislada, se observa que para todos los años (excepto en 2010), la incidencia en mujeres fue superior a la registrada en hombres, registrándose un máximo en aquéllas para el año 2011 (Incidencia=14.36), y para éstos en el año 2009 (Incidencia=10.21). Teniendo en cuenta la localización geográfica de los pacientes distribuidos por comarcas, considerando una población estable residente para cada una de las mismas, se registró un cúmulo de casos para la comarca de Los Ibores (incidencia media= 10.9) seguido por la de Tierras de Trujillo (Incidencia media=9.5). La región con menor registro de melanomas cutáneos fue Alcántara (Incidencia media=0.63) seguida por la Sierra de Gata (2.2).

Para facilitar la comprensión de la evolución temporal de este tipo de tumor en la muestra seleccionada y adaptar los datos a los registros existentes para poder establecer comparaciones, hemos dividido el periodo de estudio en dos intervalos de tiempo. El primer periodo se adapta a los periodos seleccionados en los registros de melanoma nacionales recogidos por la IARC, abarcando 5 años consecutivos, desde 2002 al 2006, donde se registraron un total de 77 melanomas cutáneos, 45 en mujeres y 32 en hombres. El último periodo abarca igualmente 5 años, desde 2007 a 2011 ambos inclusive, habiéndose registrado un total de 142 tumores, 77 en mujeres y 65 en hombres. Cuando consideramos para el análisis estos dos periodos de tiempo independientes, observamos que para el periodo que corresponde a los años 2002-2006 la tasa de incidencia bruta (TIB) para el total de casos de la provincia de Cáceres, se situó en 3.9/100.000, siendo esta más baja para los hombres

(3.3/100.000) que para las mujeres (4.4/100.000). Para el total de casos, el intervalo de edad para el que se registró una mayor TIB se localizó en los 60-64 años (11.2/100.000), seguido por el intervalo de más de 85 años (10.2/100.000). Por el contrario, cabe reseñar que durante el intervalo de edad de los 0-24 años no fueron registrados casos de melanoma cutáneo. Para el caso de las mujeres, el intervalo de edad que acumula más casos de melanoma fue el de 70-74 años (15.6), mientras que en los hombres este dato se localizó en la etapa de 60-64 años (16.7), y fue, además, superior a la cifra más alta registrada en las mujeres para el mismo intervalo. Para el segundo periodo, correspondiente a los años 2007-2011, se registraron cambios significativos en estas cifras. Por un lado, la TIB para el total de casos se incrementó hasta alcanzar casi el doble (7.2/100.000), encontrándose al igual que en el resto de las series, cifras superiores en mujeres (7.8/100.000) que en hombres (6.6/100.000). Por intervalos de edad, para el total de casos, cabe reseñar para el intervalo de 80-84 años donde se registró la mayor TIB (20/100.000). En este segundo periodo, sí encontramos casos en etapas tempranas de la vida (intervalo 5-9 años, TIB = 1.15/100.000). Así mismo, es igualmente el intervalo de edad de 80-84 años para las mujeres (TIB = 26/100.000), y 70-74 para los hombres (TIB = 24/100.000) los que destacan por compilar el mayor cúmulo de casos en función de la población expuesta.

Teniendo en cuenta que las estructuras de población en función de la edad varían en función de la muestra de sujetos a considerar, es de utilidad recurrir a la estandarización de las tasas de incidencia. Con este cálculo y referenciando estas cifras a una población tipo que es utilizada de forma universal por la mayoría de grupos de investigadores (población estándar mundial), conseguimos obtener tasas de incidencia estructuradas respecto a una población de distribución de edad uniforme, corrigiendo de esta forma el potente efecto de confusión que origina la edad sobre las tasas de incidencia globales. Durante el periodo 2002-2006, la tasa de incidencia estandarizada respecto a la población estándar mundial (TIE) para el total de casos se situó en 2.51/100.000, siendo discretamente menor en hombres (2.35/100.000) que en mujeres (2.64/100.000). Para el segundo periodo esta tasa se incrementó hasta los 3.77/100.000, siendo en este caso mayor en el género masculino (4/100.000) que en el femenino (TIE = 3.53/100.000).

En el caso de considerar la muestra de sujetos pertenecientes al Área de Salud de Cáceres, el número total de casos de melanoma cutáneo que cumplía los criterios de inclusión para este área durante el periodo de 10 años que se consideró para la realización del estudio fue de 151, de los que 81 fueron mujeres y 70 hombres. Si tenemos en cuenta el primer periodo en estudio (2002-2006), se registraron 44 casos (21 mujeres y 23 hombres), a diferencia de si el periodo a considerar es el correspondiente a 2007-2011, donde se contabilizaron un total de 107 casos (60 mujeres y 47 hombres). Para obtener datos de casos referidos a una población

expuesta y no números absolutos recurrimos a las tasas de incidencia. En el periodo 2002-2006 la TIB para el total de casos fue de 3.68/100.000, existiendo en este caso un predominio de casos en el género masculino (3.92/100.000) respecto al femenino (3.44/100.000). El mayor cúmulo de casos se registró en el intervalo de edad de 70-74 años en el cómputo total (9.58/100.000), al igual que en mujeres (17.69/100.000), mientras que en hombres el intervalo de edad a resaltar fue el de 60-64 años (17.60/100.000). Durante estos 5 años no se registraron casos en etapas tempranas de la vida (0-24 años). Sin embargo, las cifras reseñadas se incrementan de forma significativa cuando se analiza el segundo periodo de estudio (2007-2011). En el total de casos de melanoma, la TIB aumenta y se multiplica hasta por 3, llegando a los 10.75 casos por 100.000 habitantes y año, existiendo predominio del género femenino (11.82/100.000) respecto al masculino (9.63/100.000), en cuanto al número de casos se refiere. El intervalo de edad que acumula un mayor número de casos tanto en el cómputo global como en el grupo de mujeres, corresponde a los 75-79 años, encontrándose en este tramo una TI de 34.5 y 31.7/100.000, respectivamente. En hombres este dato también se repite en la cercanía de dicho intervalo de edad, aunque se produce en individuos discretamente más jóvenes (70-74 años, TI = 40.19/100.000). Cabe destacar la existencia de individuos de edad pediátrica en el presente periodo (intervalo 5-9 años, TI = 2.25/100.000). Por último, calculamos las tasas de incidencia estandarizadas respecto a la población estándar mundial para el Área de Salud de Cáceres, resultando para el primer periodo y respecto al total de casos 2.34/100.000, y llega a incrementarse hasta 6.09/100.000 en el segundo periodo. En cuanto a las mujeres, las TIE en los años 2002-2006 fue de 1.91/100.000, aumentando en el 2007-2011 hasta 6.2/100.000. Un crecimiento en las cifras proporcional, fue observado en hombres, aunque en estos fue menos llamativo, puesto que la TIE del primer periodo (2.76/100.000 habitantes y año) se modificó hasta alcanzar los 5.96/100.000. Por tanto, podemos concluir, que en 10 años, las cifras de melanoma para el ASC se incrementaron en 3.2 veces para las mujeres y 2.15 para los hombres.

Según los registros internacionales de la IARC para el estudio GLOBOCAN 2012, las TIAE por países para el melanoma cutáneo más elevadas para el periodo 2007-2011, se registraron en el continente de Oceanía y en Europa del norte, ocupando el primer lugar Nueva Zelanda (35.8/100.000), seguida por Australia (34.9/100.000). Le sigue en frecuencia países del centro y norte de Europa, tales como Suiza (20.3/100.000) seguida por Holanda (19.4/100.000) y Dinamarca (19.2/100.000). Las cifras mundiales más bajas correspondieron a países del sureste asiático, entre los que podemos destacar a Mongolia (0.01/100.000), India y Pakistán (0.02/100.000), compartiendo tasas con países del norte y centro de África, como Sahara Occidental (0.0/100.000) o Egipto y Guinea Ecuatorial (0.02/100.000) (132, 133). España

registra tasas de 6.9 casos por 100.000 habitantes y año, que pueden considerarse como tasas bajas para las registradas a nivel mundial. Estas diferencias respecto a las tasas mundiales de melanoma, pueden ser debidas al efecto sinérgico atribuido a la intensa radiación UV (cuyos valores se incrementan a medida que nos acercamos a latitudes próximas al ecuador), sobre poblaciones de piel clara que presentan menor protección biológica hacia los efectos genéticos adversos de dicha radiación. En comparación con la periferia de países europeos, en España las tasas definidas, son consideradas como intermedias, equiparables a las registradas en países del sur de Europa tales como Portugal (6.7/100.000) y Malta (6.2/100.000), o Serbia y Hungría (7.1/100.000). Los primeros puestos en Europa son ocupados por países de centro y norte de Europa, tales como Suiza (20.3/100.000), Holanda (19.4/100.000) o Dinamarca (19.2/100.000), mientras que los países con cifras más bajas de melanoma se encuentran localizados en el sur oriental de Europa, tales como Albania (0.1/100.000) o Bosnia Herzegovina (1.9/100.000). Al igual que lo que sucede a nivel mundial, en Europa los países con poblaciones de piel clara sometidos a intensidades de radiación UV elevada, son los que presentan tasas de melanoma más elevadas. Ejemplo de esto es lo que ocurre con la tercera tasa más elevada a nivel mundial y primera europea (Suiza), que se encuentra integrada fundamentalmente por un población de piel clara y pese a encontrarse en latitudes alejadas del Ecuador, su orografía montañosa con núcleos poblaciones en alta montaña posibilita la recepción de altas dosis anuales de irradiación UV. Dentro de España, las tasas ajustadas de melanoma para el estudio GLOBOCAN 2012 son calculadas a partir de los casos de melanoma comunicados desde 13 registros nacionales de cáncer (que abarcan el 21% de la población española total), para el periodo 2003-2007 aplicados sobre la población de 2012. Para ambos sexos, la tasa ajustada de melanoma cutáneo en España es de 6.9/100.000, siendo discretamente más baja en hombres (6.6/100.000) que en las mujeres (7.2/100.000). Teniendo en cuenta los puntos geográficos que comunican a la IARC el número de casos de melanoma dentro de la geografía nacional española, podemos destacar que las tasas ajustadas más elevadas para el periodo 2003-2007 corresponden, para el caso del género masculino, a Granada (7.3/100.000) y Mallorca, Murcia y Navarra (6.7/100.000), y las más bajas se registraron en Cuenca (3.6/100.000) y Ciudad Real (3.9/100.000). En el caso de las mujeres, las tasas más altas corresponden a Granada (8.9/100.000) seguida por Navarra (8.6/100.000) y el País Vasco (7.6/100.000), y las más bajas a Cuenca (3.7/100.000) y Ciudad Real (4.2/100.000).

Si incorporamos los datos de nuestro estudio para una muestra representativa de la población perteneciente a la provincia de Cáceres (Area de Salud de Cáceres), hemos encontrado, para el periodo de 2002-2006, una tasa ajustada para el melanoma en el caso de los hombres de 2.7 casos por cada 100.000 habitantes y año, y para las mujeres de 1.9 casos/100.000 habitantes y

año. No obstante es de esperar que durante este periodo las cifras de casos estén infraestimadas, puesto que los registros informáticos de bases de datos de informes histopatológicos son de reciente aplicación en el sistema sanitario autonómico. Debido a esto, existe un número no desdeñable de casos de melanoma que no se encuentran presentes en dichos registros y, por tanto, no se han introducido en el análisis estadístico. No obstante, si se pudiesen recuperar los casos perdidos e introducirlos en el análisis, es de esperar que, tal y como ocurre con regiones vecinas a la provincia de Cáceres (Ciudad Real), su TIAE corresponda a unos valores aproximados a los obtenidos en nuestro estudio, y que en cualquier caso son catalogados como tasas de incidencia bajas en comparación con las registradas en el resto de regiones de España. Es conveniente, por tanto, analizar también el segundo periodo de tiempo delimitado desde los años 2007 al 2011, ya que durante dicho periodo el proceso de informatización de los informes anatomopatológicos estaba más institucionalizado. En este periodo, la TIAE para los hombres de la provincia de Cáceres fue de 5.96 casos/100.000 habitantes y año, y para las mujeres de 6.2/100.000. Estos valores no son muy diferentes que los publicados por los registros de cáncer nacionales para otras regiones de la geografía española, situándose discretamente en una categoría de incidencia intermedia respecto a una estimación de la tendencia para el resto de registros para el periodo 2008-2012. Además, tal y como ocurre con la mayoría de registros de melanoma, las tasas son discretamente superiores en el género femenino. Además, podemos afirmar que las tasas que ofrecemos para el último periodo de estudio (2007-2011), también se encuentran infraestimadas, ya que en ocasiones se emplean tratamientos de la lesión primaria que no permiten la posterior confirmación histopatológica. Un estudio realizado en Reino Unido estimó que las tasas de incidencia de melanoma ofrecidas por los registros de cáncer son un 30% más bajas a las reales (134).

No obstante y aunque tenga un escaso impacto sobre los datos de TIAE definitivos, es preciso destacar la discordancia entre los periodos de nuestro estudio y los presentados por la IARC, que varían en un año (2007-2011 en nuestro estudio, y 2008-2012 para la IARC). Esto impide poder establecer comparaciones entre las tasas de nuestro estudio y las publicadas por la IARC para el resto de registros españoles, dado que los periodos no son coincidentes. De hecho, el último volumen publicado por esta organización fue el X, correspondiente al periodo descrito que va desde 2003 a 2007 (estudio GLOBOCAN 2012). Cada uno de los volúmenes editados contiene información para un periodo de 5 años, y la información es publicada con un retraso de 5 años, dada la dificultad que supone la compilación y el análisis de tan inmenso volumen de datos. Es por esto por lo que, a fecha de realización del presente estudio, no se dispone de los datos de melanoma de la IARC para el periodo 2008-2012. El estudio de

Aceituno-Madera et al, refleja la evolución de la incidencia de este tumor en España desde el año 1978 al 2002. Destaca el incremento continuo de la incidencia del melanoma tanto en hombres como en mujeres desde 1978, llegando a duplicarse e incluso triplicarse tanto en hombres como en mujeres en el último periodo de estudio (21). En la Tabla 2 podemos ver la evolución de la incidencia del melanoma cutáneo en España según las tasas de la IARC, incluyendo el periodo analizado por Aceituno-Madera et al (1978-2002). Como se ha descrito, el incremento de las tasas ajustadas es continuo y progresivo, y se estima que esta incidencia continúe aumentando durante los próximos 20 o 30 años, llegando incluso a duplicarse (135).

Es importante destacar la dificultad que supone una recogida exhaustiva de los casos de melanoma para poder aportar tasas representativas y fiables. Numerosos son los factores que influyen en este proceso y que pueden generar un número importante de casos perdidos que no pueden rescatarse para ser incorporados en el análisis de los datos. Por un lado, en algunos casos el diagnóstico no se realiza por tratarse de lesiones de difícil identificación. Como hemos comentado, determinados tratamientos empleados con frecuencia, destruyen la muestra de estudio, por lo que no puede realizarse una confirmación histológica. Por último, no existe un protocolo internacionalmente validado sobre la metodología de recogida de los datos entre los registros de cáncer de diferentes países (136).

Para concluir este apartado, teniendo en cuenta las tasas que aportamos en nuestro estudio para hombres y mujeres, y la tendencia de las tasas para el resto de registros nacionales para un teórico periodo 2008-2012 aún por determinar, podemos clasificar las tasas ajustadas de la provincia de Cáceres como intermedio-bajas comparativamente con el resto de territorios vecinos para los que se conocen datos. Estas cifras son equiparables a las comunicadas por países del sur de Europa (Portugal, Malta, Hungría, etc). No obstante, es conveniente considerar estas cifras con prudencia, ya que posiblemente se encuentren potentemente infraestimadas y, por tanto, las tasas reales de melanoma cutáneo para la provincia de Cáceres sean significativamente superiores.

II) Caracterización de los melanomas de la provincia de Cáceres

Datos anatomoclínicos

La mayor parte de los registros que contabilizan los casos de melanoma en España tienen carácter únicamente epidemiológico, por lo que prescinden de la recogida de las variables clínicas e histopatológicas del tumor. Algunas de estas variables condicionan el pronóstico de la lesión, por lo que la supervivencia global también se afecta de forma significativa por el valor que tomen las mismas. De esta forma, el conocimiento del número de melanomas de una determinada región tiene interés para la vigilancia epidemiológica de la enfermedad para una determinada población de sujetos, mientras que identificar las características de cada tumor tiene transcendencia para conocer el pronóstico y la supervivencia de cada sujeto individual.

❖ Perfil del paciente con melanoma cutáneo de la provincia de Cáceres

De los 253 pacientes incluidos en el estudio, se detectó un predominio del género femenino (56%) respecto al masculino (41%). La edad media en el momento del diagnóstico fue de 62 años. En cuanto al género de los pacientes en función de la edad, los hombres fueron diagnosticados en una etapa más joven (57.5 ± 18.1 años) que en el caso de las mujeres (65.3 ± 18.3 años). Estas diferencias entre ambos sexos en cuanto a la edad en el momento del diagnóstico, se analizaron con software estadístico y resultaron ser estadísticamente significativas ($p=0.007$). Cuando se estratifica la edad de los pacientes en diferentes intervalos de 5 años de amplitud y se comparan entre sí todos los intervalos de edad entre ambos sexos, no se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.12$). Cuando se observa la distribución de los casos en ambos sexos en función de diferentes categorías de edad, en el caso de las mujeres, se cumple que el mayor cúmulo de casos se encuentra en etapas de ancianidad (más de un 25% de todos los casos tenían más de 80 años), mientras que en el caso de los hombres este hecho se detecta en etapas más precoces (el 25% de todos los casos tenía entre 70 y 80 años). Además, cuando se comparan exclusivamente los intervalos de edad por encima de 70 años, se observan diferencias estadísticamente significativas entre el número de casos de melanoma que afectan a mujeres respecto al que afectan a los hombres ($p=0.02$). La comparación entre géneros para intervalos de edad de etapas adultas (20-39 años) e incluso de forma global para edades inferiores a los 70 años tampoco arroja significación estadística ($p=0.7$ y $p=0.9$, respectivamente).

Para poder establecer comparaciones entre diferentes puntos de la geografía de nuestro país necesitamos nuevamente recurrir a los registros nacionales de cáncer. Éstos nos permiten conocer la situación actual del melanoma en diferentes regiones de España, pero cuentan con el inconveniente de que únicamente existen para determinados territorios, siendo necesaria la extrapolación de sus resultados al resto de regiones españolas como resultados globales del país, en ocasiones poco representativos de los puntos para los que no se cuenta con datos. En España, desde que se contabilizan y comunican los casos de melanoma, este tumor es más frecuente en mujeres que en hombres (137). Esto mismo ocurre con la muestra que nosotros analizamos y publicamos en el presente estudio para los habitantes de la provincia de Cáceres.

Avilés et al analizan una muestra perteneciente a la Comunidad de Madrid de 552 melanomas durante un periodo de 10 años (1994-2003), obteniendo datos similares a los obtenidos por nuestro grupo (56% de casos en mujeres y un 43% de hombres) (26). La edad media de diagnóstico en este estudio fue de 60 años (IC : 40-74 años), dos años más jóvenes que para los sujetos de nuestro estudio. No podemos hacer más comparaciones en cuanto a cifras de incidencia con este estudio puesto que presentan incidencias brutas y no tasas de incidencia estandarizadas, más adecuadas estas para establecer diferencias entre distintas poblaciones con diferentes estructuras de edad.

Rios et al, en el año 2013, estudiaron las características de melanomas comunicados a la Academia Española de Dermatología y contabilizados en el Registro Nacional del Melanoma Cutáneo. Se trata de 13.628 casos de melanomas diagnosticados entre 1997 y 2011 (138). En esta serie el 56.5% de los casos fueron mujeres y el 43.5% hombres, por lo que coinciden con los datos publicados por otros investigadores nacionales en estudios con menor número de casos, entre ellos el nuestro. Al igual que lo que ocurre con otros estudios nacionales, esta serie presenta una edad media en el momento del diagnóstico de 57 años, con una diferencia de 2.2 años en los hombres (57.9) respecto de las mujeres (55.8).

Desde los registros más antiguos pertenecientes a Tarragona o Navarra que datan de 1978, se pone de manifiesto una discreta diferencia al alza en las tasas de incidencia estandarizadas en las mujeres respecto de los hombres (1.8 vs 1.7, y 2.4 vs 2.2/100.000, respectivamente). Este dato ha sido corroborado por multitud de estudios nacionales e internacionales (139). Para los siguientes periodos analizados por la IARC de los registros españoles (años 1983-1987, 1988-1992, 1993-1997, 1998-2002 y 2003-2007), y teniendo en cuenta el resto de provincias que fueron incorporándose como registros de cáncer en la comunicación de casos a la IARC, se pone de manifiesto esta diferencia de la incidencia de este tumor entre sexos. Es más, la diferencia se acentúa cuando las tasas de incidencia son más elevadas, tanto si corresponden a

regiones que clásicamente se han caracterizado por presentar tasas más elevadas (Tarragona, Navarra, etc), como si analizamos periodos más actuales donde las incidencias son las más altas registradas, teniendo en cuenta que la incidencia del melanoma aumenta de forma progresiva a lo largo del tiempo. Tal es el ejemplo de Tarragona como región con incidencia de melanoma elevada, y de Zaragoza, que clásicamente ha presentado incidencias bajas para este tumor. En Tarragona, la TIAE en 1978-1982 para varones era de 1.7/100.000, y para mujeres de 1.8/100.000. En el último registro para el que se disponen datos (periodo 2003-2007), esta incidencia se incrementó hasta 6.2/100.000 para los hombres y 7.2/100.000 para las mujeres. En el caso de Zaragoza, la TIAE para 1978-1982 fue de 2.2/100.000 y 1.4/100.000, llegando en el periodo 1998-2002 hasta 4/100.000 para hombres y 4.2/100.000 para mujeres, respectivamente (14, 21). Se pone de manifiesto que a medida en que se incrementa la incidencia de melanoma también lo hace la diferencia de la tasa de incidencia de melanoma en las mujeres (más elevada) respecto de los hombres (más baja), y que esta incidencia tiende a equipararse cuando las cifras de TIAE son más bajas (126).

Por tanto y para concluir, la edad de aparición de este tumor según algunos registros nacionales de melanoma presenta una distribución bimodal, con un pico de incidencia alrededor de los 50 años, y otro en torno a los 60-70 años, con una edad media en el momento del diagnóstico de 58 años. En edades avanzadas o tempranas de la vida, el melanoma es un tumor infrecuente (18). En nuestra muestra, los sujetos presentaban una media de edad en el momento del diagnóstico de 4 años más, es decir, los individuos diagnosticados de melanoma cutáneo en la provincia de Cáceres pertenecen a una muestra de casos discretamente más envejecida que la media de casos del resto del país. Es de destacar la edad media de las mujeres de nuestro estudio (65 años), que se encontraba muy por encima de los datos que reportan la media nacional en el sexo femenino. Este hecho, relacionado con un incremento progresivo en la edad de diagnóstico, ha sido reportado en varios estudios y se ha relacionado con factores que limitan el acceso a las campañas de prevención primaria (140). El índice de envejecimiento (IE), se define como el cociente entre la población mayor de 64 años y la menor de 16, para un año y un área determinada de sujetos. Indica cómo se encuentra el proceso de envejecimiento poblacional en un lugar y un momento concretos. En la población española para el año 2007 (punto medio de nuestro periodo de estudio), los IE más elevados se registraron en la región noroccidental del país, así como en algunas provincias de Castilla y León y Zaragoza (125). La provincia de Cáceres presenta una población en consonancia con la mayor parte de las provincias del país (IE moderado), en cuanto al envejecimiento poblacional se refiere (Figuras 45 y 46). Se observa, por tanto, que pese a que la edad de la población analizada en el presente estudio se encuentra en la tendencia de la edad de la población

española sin llegar a constituir una muestra poblacional muy envejecida, la edad para la muestra de casos de nuestro estudio sí se encuentra por encima de la tendencia nacional de casos de melanoma, lo que supone un hallazgo trascendente del presente trabajo.

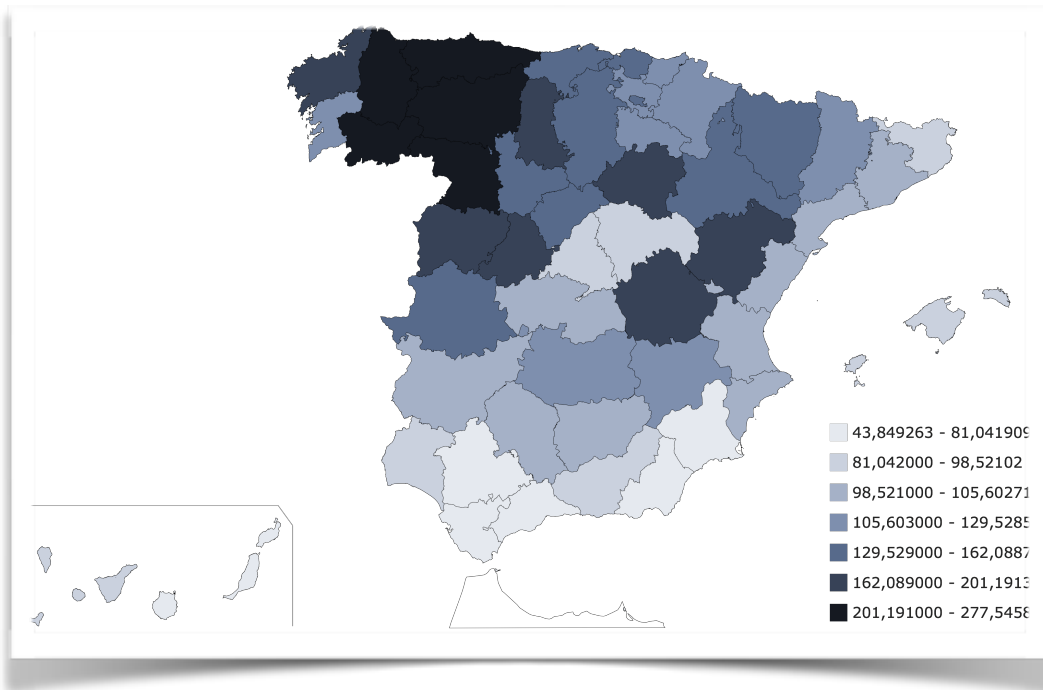


Figura 45: Índice de Envejecimiento en España (Fuente I.N.E) (125)

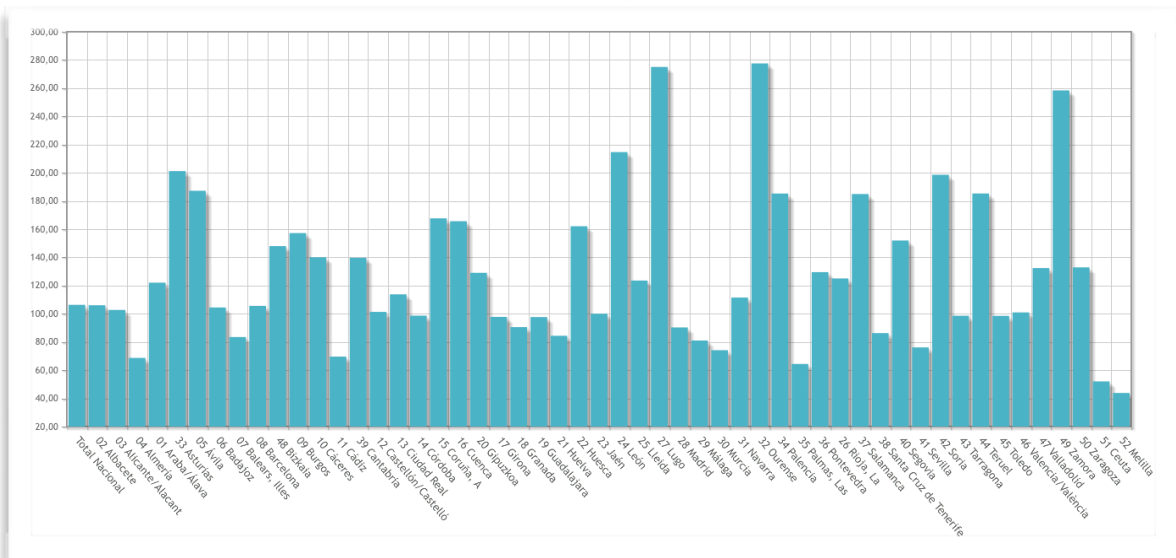


Figura 46: Índice de envejecimiento por provincias (Fuente I.N.E) (125)

La localización anatómica más frecuente para ambos sexos de los casos de nuestro estudio fue la cabeza y el cuello, seguida del tronco (juntos suman un 55.8% del total de localizaciones). Para la serie de Avilés et al para la comunidad de Madrid, la localización anatómica más frecuente para ambos sexos fue las extremidades inferiores (40%). No obstante, entre los casos de tumores localizados en el tronco junto con los de cabeza y cuello alcanzan el 50% del total de casos, un 5% menos que para los individuos de nuestra serie (26). Cuando tenemos en cuenta el sexo del paciente, observamos que en el caso de las mujeres la localización anatómica preferente es la cabeza y el cuello (41%), mientras que en el hombre lo es el tronco (36%). Además, en el caso del sexo femenino la distribución por localización anatómica es distinta a lo que ocurre en el sexo masculino. Mientras que en las mujeres la segunda localización son los miembros inferiores seguido por el tronco, en los hombres el segundo puesto lo ocupa los miembros superiores seguido por los inferiores. Cuando se ha comparado este hecho con criterios estadísticos se ha confirmado la significación estadística de esta diferencia ($p = 0.002$). Varias publicaciones nacionales a este respecto han puesto de manifiesto la distribución topográfica de estas lesiones en mujeres y hombres en España. Mientras que en mujeres los melanomas tienden a localizarse en los miembros inferiores, en los hombres lo hace en el tronco (141, 142). En el estudio de Rios et al, la localización más frecuente fue el tronco (37%) seguido en segundo lugar por las EEII (27%). Al igual que lo que sucede con los individuos de nuestro estudio, entre los sujetos con melanoma cutáneo localizado en el tronco y en la cabeza y el cuello, abarcan el 57% de todos los casos (55.8% en nuestra muestra). En nuestros datos, sin embargo, la cabeza y el cuello fue la localización anatómica más frecuente (138). Este dato de nuestro estudio no se corresponde con los recogidos en estudios nacionales e internacionales que, como se ha descrito, sitúan al tronco en el primer lugar y las extremidades inferiores en el segundo. Podría justificarse este dato por dos motivos. Por un lado, por la diferencia existente entre la intensidad de la radiación UV entre Cáceres y el resto de territorios nacionales, y por otro, por un predominio del patrón de exposición continuo típico de actividades laborales al aire libre, lo que predispone al desarrollo de lesiones en regiones fotoexpuestas relacionadas con cambios actínicos (melanoma del lentigo maligno).

Datos histopatológicos

❖ Factores histopatológicos que determinan el crecimiento y diseminación

Intentar determinar el comportamiento futuro de cualquier lesión neoplásica es aventurarse hacia un terreno desconocido. Esto es debido a que el crecimiento y diseminación a distancia de las lesiones cancerosas dependen de multitud de factores, entre los que podemos destacar la estirpe tumoral, el estadio del tumor y las características del individuo. Dado que los estudios de carácter intervencionista sobre etiología e historia natural en el ámbito de la oncología son de aplicación limitada, la información contrastada de la que se dispone en la actualidad procede de estudios epidemiológicos multicéntricos que abarcan más de una decena de miles de casos de melanoma. En estos, se analizan estadísticamente multitud de variables clínicas e histopatológicas, con el objetivo de discriminar aquellas que pueden determinar un buen o un mal pronóstico de la lesión. De esta forma, se clasifica a los pacientes en diferentes grupos de riesgo para que puedan recibir el tratamiento más adecuado y un seguimiento personalizado. Los encargados de esta tarea han sido hasta ahora los comités de la AJCC y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), mediante su última publicación en el año 2009.

El subtipo histológico más prevalente en la población perteneciente a la provincia de Cáceres fue el melanoma de extensión superficial (44% de todos los subtipos), seguido por el melanoma nodular (21%), y el melanoma del lentigo maligno (21%), y por último el MLA afectó al 4% de los sujetos. El resto de subtipos histológicos se presentó con una frecuencia menor a los descritos anteriormente (< 3 % por cada subtipo). Además, este patrón consistente en que el subtipo más frecuente abarca alrededor del 40% de los mismos, el segundo el 20% y el tercero el 20% se repite en el total de la muestra de casos, y en ambos sexos considerados como grupos independientes. Sin embargo, en el caso de las mujeres y a diferencia de los hombres, el tercer subtipo más frecuente fue el melanoma nodular y no el melanoma del lentigo maligno, tal y como ocurre en el género masculino. Cuando se compara este hallazgo entre estos dos subtipos histológicos (MN y MLM) entre ambos sexos, se confirma la significación estadística de los resultados ($p=0.004$). Como peculiaridad, en el sexo femenino se registró un número considerable de melanoma amelanótico (2%), mientras que en los hombres el hallazgo fue de melanoma Spitzoide (3%).

Hemos encontrado referencias en la bibliografía nacional e internacional que comparten datos a los publicados por nosotros. En series de registros de Cáncer de EEUU y Canadá, se publican

cifras para MES cercanas al 60%, seguido por el MN (20%), el MLM (11%) y sólo un 4% de casos correspondían a MLA (143-145). En el registro de melanomas de Granada, el MES es el subtipo más frecuente (hasta el 50% de los casos), seguido en segundo lugar por el MN (25%). El melanoma del lentigo maligno es el tercer subtipo más frecuente y el MLA ocupa el último lugar de los cuatro subtipos histológicos más prevalentes (141). Además, se observa que en edades avanzadas de la vida, la forma predominante tiende a ser el MLM (142). Datos parecidos son publicados para una muestra de la comunidad de Madrid. Un 44% de MES, un 18% de MN y un 15% de MLM (26). No obstante, en registros más actualizados de las mismas localizaciones geográficas se observa una tendencia al aumento del MES respecto al resto de formas anatomopatológicas. Esto se pone de manifiesto en el registro nacional del melanoma, que recoge los datos de casos en España para un periodo actualizado (hasta 2011). En este caso, el 62% de los pacientes presentaba MES, seguido por el MN (16%), en tercer lugar el MLM (14%), y por último el MLA (5%). Además, se destaca el hecho de que la variante MES sea más frecuente en mujeres que en hombres, al contrario que lo que ocurre con el MN, más frecuente en éstos (138).

Para concluir, comparando nuestros datos con los de otros investigadores, observamos que nuestra muestra se caracteriza por un menor número de casos de MES a expensas fundamentalmente de un incremento en un subtipo en concreto, el MLM. Esta forma clínica llega a ocupar el segundo subtipo más frecuente de nuestra muestra, y se desmarca claramente en el sexo femenino como subtipo frecuente de presentación. Reseñar que, como se ha descrito, es una forma clínica característica de edades avanzadas (nuestra muestra se caracteriza por este hecho precisamente), y de patrones de exposición solar crónicos.

Conocer la distribución de los valores reales de espesor de Breslow en nuestra muestra poblacional aporta información de escaso valor práctico. Sin embargo, esto no ocurre cuando estudiamos la distribución por estratos, es decir, dividida en cuatro intervalos de valores, ya que además éstos aportan información pronóstica (I < 1 mm, II = 1.01-2, III = 2.01-4 y IV > 4.01). Si consideramos a ambos sexos, la mayor parte de los casos presentaban un IB del grupo I (40%), mientras que el grupo de casos menos numeroso presentaba un IB del grupo III (16%). El grupo correspondiente al estadio T2 representó el 24% y el T4 el 19% de los casos. Si dividimos los casos según el sexo, en el caso de las mujeres el grupo más numeroso también fue el intervalo I (42%), al igual que en hombres con un 38% de los casos. Cuando comparamos los valores de nuestra muestra poblacional de espesor de Breslow sin estratificar, no hallamos diferencias significativas entre hombres y mujeres ($p=0.12$), lo mismo que cuando lo que comparamos entre ambos sexos son los índices de Breslow agrupados en intervalos de valores, (p valor de 0.8). El espesor medio de la muestra analizada fue de 3.1 ± 5.2 mm (amplia desviación típica de

la muestra, que indica valores muy extremos, lo que hace aconsejable optar por la mediana como medida de tendencia central (mediana = 1.5 mm)).

Numerosos estudios internacionales han puesto de manifiesto la efectividad de las campañas de prevención y la tendencia actual hacia un diagnóstico temprano de estas lesiones. Esto se traduce en un progresivo descenso del espesor de Breslow conforme se analizan series de casos más actualizadas (146, 147). Además, a medida en que el diagnóstico se produce en fases de edad más tardías, el espesor tiende a ser mayor que si el diagnóstico se lleva a cabo en pacientes jóvenes, donde predominan espesores finos (148). Un estudio realizado en Alemania recoge valores medios de IB de 1.8 en el año 1980, que disminuye hasta 0.5 en el año 2000 (145, 149). Este hecho también se ha detectado en series de casos de melanoma en nuestro país, mediante un diagnóstico cada vez más frecuente de lesiones de espesor de menos de 0.76 mm, y en menor cuantía de melanomas de mayor espesor (150). Para la serie Avilés et al, el espesor medio fue de 1.9 mm (DE = 2.5mm), con un 40% de los casos T1, un 16% en T2, un 17% en T3 y un 10% en T4 (26). El registro nacional del melanoma recoge unos datos T1-T2-T3-T4 de 50, 21, 16 y 12%, respectivamente (138).

Por tanto, podemos concluir que los valores de nuestro trabajo se asemejan a los presentados en diferentes puntos geográficos nacionales y mundiales, destacando un discreto menor número de melanomas de espesor fino y un mayor número de melanomas de espesor más grueso en nuestra serie.

En cuanto al nivel de Clark, teniendo en cuenta a todos los casos, el subtipo más frecuente de nuestro estudio fue el IV (27%). Lo mismo ocurre en el grupo de mujeres y de los hombres considerados como dos grupos independientes, con un 24% y un 32% de los casos englobados en este subtipo, respectivamente. Cuando estas diferencias entre sexos son comparadas con el paquete estadístico, no se observa significación estadística ($p=0.38$). Poblaciones de sujetos de comunidades vecinas presentan datos equiparables a los presentados en nuestro estudio. Tal es el caso de Avilés et al, que remarcan al nivel de Clark IV como el más frecuente (31%) para los sujetos de una muestra de la Comunidad de Madrid (26). Para el registro nacional del melanoma el nivel más frecuente de las muestras fue el Clark III, llegando a presentarse en el 37% de los casos, siendo además, más frecuente el nivel II en mujeres, y el nivel IV y V en los hombres (138). Vemos por lo tanto que los niveles altos definidos por Clark son los más comunes en los melanomas diagnosticados en España, no detectándose variaciones significativas en el nivel a lo largo de los años, en las mismas muestras analizadas. La AJCC en su última clasificación para el melanoma en su séptima edición, relega el nivel de Clark IV o V como un factor pronóstico terciario para lesiones T1b sin ulceración en las que no pueda determinarse

el índice mitótico. Por tanto, en la actualidad y con respecto a clasificaciones más antiguas de la AJCC, disminuye la relevancia del nivel de Clark en la determinación del pronóstico individual. Este hecho puede ser debido a la variabilidad interindividual en su determinación. Es de esperar que en los informes histopatológicos de las muestras de melanoma que se realicen en un futuro próximo, tanto en registros nacionales como internacionales, este dato sea reflejado con menor frecuencia (90).

Conocer la fase de crecimiento del melanoma en el momento del diagnóstico tiene transcendencia para establecer la capacidad de diseminación del tumor, así como la vía de propagación a distancia. De este modo, la fase de diseminación radial se relaciona con una forma de crecimiento lento con limitada capacidad de diseminación a distancia. En la muestra que analizamos, alrededor del 30% de los casos presentaban un tipo de patrón de crecimiento radial, siendo el más frecuente para ambos sexos el crecimiento radial tipo extensión superficial. Además, el patrón radial se da con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, también con la forma de extensión superficial como la más frecuente en ambos sexos. Estas diferencias entre sexos no alcanzaron significación estadística ($p=0.3$). Cuando aparece un patrón de crecimiento vertical la neoplasia rompe la membrana basal, adquiere capacidad de diseminación a distancia y empeora significativamente el pronóstico (151). Esta forma de crecimiento tumoral se encontraba presente en el 35% de los casos de nuestra muestra, siendo más prevalente en hombres que en mujeres. La forma epitelioides fue hasta cuatro veces más frecuente que la fusiforme en la muestra global, incrementándose esta diferencia hasta en 7 veces cuando se considera a cada sexo de forma independiente para el análisis. A pesar de esto, no se registró significación estadística en las diferencias entre ambos sexos ($p=0.52$). Atendiendo al significado biológico de la presencia de una fase determinada en una muestra tumoral, podemos aproximarnos a la evolución clínica del melanoma en un sujeto particular. Este dato se encontraba presente hasta en dos tercios de los informes histopatológicos de nuestra población. Sin embargo, la fase radial predominaba en mujeres y la vertical en hombres, lo que puede condicionar a priori una peor evolución de las lesiones de estos. No obstante, el potencial de generación de focos metastásicos depende de multitud de condicionantes además de la fase de crecimiento de la lesión (152). Conjuntamente con un determinado patrón de crecimiento melanocítico maligno tipo radial o vertical, también se encuentran en las muestras histopatológicas otros indicadores que importan al considerar el pronóstico de cada caso. Nos referimos a la respuesta linfocitaria en la base del tumor (TIL), que puede catalogarse como peri o como intratumoral. En nuestra serie, un 36% de los casos presentaba linfocitos en la base del tumor, siendo la forma más frecuente de distribución de los mismos la peritumoral. Cuando consideramos los sexos por separado, en mujeres aparece con mayor frecuencia que en

hombres (58% vs 42%), registrándose la misma forma de distribución en ambos sexos (peritumoral más frecuente que intratumoral). Las diferencias registradas no aportaron significación estadística ($p=0.5$). La presencia de respuesta linfoide en la base ha sido relacionada en la literatura científica con fases de crecimiento lento, en concreto con la fase radial. Es por esto, por lo que en nuestra muestra encontramos una proporción de sujetos con infiltrado linfocitario proporcional a los que presentaban dicha fase radial en cuestión. Además, tal y como ocurre con la fase radial, el infiltrado linfoplasmocitario se encontró con mayor frecuencia en mujeres que en hombres. No existe consenso a este respecto sobre la influencia en el pronóstico que puede conllevar la presencia de una respuesta linfoide en las muestras de estudio, aunque el hecho de que su presencia sea inversamente proporcional al espesor tumoral indica que puede condicionar un mejor pronóstico (19).

Los signos de regresión clínica o histológica, que han sido incluidos como factores determinantes del pronóstico en clasificaciones de la AJCC previas a su séptima edición, no son descritos en la clasificación actual. El motivo puede estar en la dificultad que supone una determinación objetiva de este signo, así como en su cuantificación, lo que puede llevar a interpretaciones divergentes que introducen errores de confusión. En nuestra muestra se detectaron en un 5% de los casos, no existiendo diferencias en cuanto a hombres y mujeres (2.5% en cada categoría de género). Pese a ocupar un lugar secundario en la determinación del pronóstico individual, es preciso indicar que encontrar una regresión de la lesión invasora superior al 75% del tamaño tumoral inicial condiciona un mal pronóstico (90).

Mención especial merecen la presencia de signos de ulceración tumoral y el número de mitosis. Esto es porque clásicamente han sido considerados como factores pronósticos adicionales, y no ha sido hasta la última clasificación de la AJCC (2009) cuando se les ha otorgado una importancia preponderante en la determinación del pronóstico del melanoma cutáneo. La ulceración tumoral se asocia de forma potente a tumores de gran espesor, y por tanto con alta probabilidad de diseminación a distancia. Se comporta entonces como un predictor de mal pronóstico. De hecho, su presencia disminuye la supervivencia en todas las categorías de espesor tumoral, llegando a equipararla con la de un melanoma del siguiente estadio sin ulceración (supervivencia de T1 con ulceración es equiparable a la de un T2 sin ulceración). En nuestra muestra, este factor se encontraba presente en el 18% de los casos en el momento del diagnóstico, siendo discretamente más frecuente en mujeres que en hombres, sin llegar a demostrar significación estadística ($p=0.9$). En el estudio de Avilés et al, un porcentaje aproximado de casos (14%) presentaban signos de ulceración (26). Este porcentaje asciende hasta el 20 % para la serie de Rios et al, ocurriendo este hecho, al contrario que lo sucedido en nuestra muestra, de forma más frecuente en hombres (23%) que en mujeres (18%) (138). El

número de mitosis por milímetro cuadrado en la muestra de estudio histopatológico, representa la capacidad y velocidad de crecimiento del tumor primario, habiéndose asociado de igual forma, un número elevado de mitosis a mal pronóstico. De hecho existen estudios que lo correlacionan positivamente, al igual que lo que ocurre con la ulceración, con el espesor tumoral (153). En nuestros sujetos, alrededor de un 5% de los mismos superaba el límite de mitosis considerado como indicador de mal pronóstico (más de 1 mitosis/mm²). Este porcentaje llegó a ser casi tres veces más alto en mujeres que en varones, resultando esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.02$). Vemos por tanto, que 1 de cada 5 pacientes de nuestra muestra presentaba ulceración del tumor, y que este dato fue discretamente más frecuente en las mujeres. Además, 1 de cada 20 sujetos presentaba signos de crecimiento tumoral rápido, siendo también este hecho más frecuente en mujeres. La escasa diferencia entre sexos, al igual que lo que ocurre con el espesor de Breslow, no permite sacar conclusiones determinantes en este caso. Cabe que destacar que los factores predictores de la supervivencia más importantes en melanomas localizados son, por orden decreciente, el espesor de Breslow, el índice mitótico y la presencia de ulceración (90).

Una vez el tumor ha roto la membrana basal de la epidermis y se abre paso en la dermis, adquiere capacidad de diseminación a distancia. Y esto es debido a la infiltración de los vasos linfáticos y vasculares, así como las terminaciones sensitivas de los tejidos, que actúan como canales de distribución de los melanocitos neoplásicos hacia territorios distantes. Por lo tanto, la invasión vascular y perineural añade mal pronóstico al melanoma. En nuestra casuística, detectamos un 5% de los pacientes con invasión vascular, con discreto predominio en mujeres (2.8%) sobre hombres (2%), y un 1.6% de casos con invasión perineural, con un discreto predominio en hombres respecto las mujeres (1.2% vs 0.4%, respectivamente). Destacar que la presencia de infiltrados perineurales asocia mayor riesgo de recurrencia local. En ambos casos, no se han registrado diferencias estadísticamente significativas entre sexos ($p=0.3$). En caso de invasión de vasos linfáticos, los melanocitos neoplásicos discurren por la red linfática locorregional y, en algunos casos generan depósitos tumorales en las regiones cutáneas vecinas que anidan a modo de lesiones tumorales pigmentadas adyacentes al foco tumoral primario. Son los depósitos intralinfáticos microscópicos de melanoma, y su presencia en el momento del diagnóstico o su desarrollo en una fase posterior conlleva un peor pronóstico vital. Se define como focos discontinuos de melanocitos neoplásicos de más de 0.05 mm de diámetro, separados del tumor primario por más de 0.3 mm de dermis normal. Estos focos tumorales fueron diagnosticados en el 2.4% de los pacientes de nuestra muestra poblacional, con un predominio del sexo masculino respecto al femenino en una proporción de dos a uno. Esta diferencia no resultó ser estadísticamente significativa entre ambos sexos ($p=0.3$). A pesar de

presentarse en un número de casos muy pequeño de nuestra muestra, la presencia de focos intralinfáticos empeora de forma drástica la supervivencia de los pacientes, llegando a actuar como factor pronóstico independiente. De hecho, se ha equiparado su existencia a la de los casos con adenopatías metastásicas clínicamente detectables (90).

Todos estos indicadores histopatológicos ayudan a determinar el pronóstico del melanoma cutáneo. Sin embargo, también es relevante conocer aquellos factores derivados del tratamiento quirúrgico indicado, a fin de mantener la enfermedad en un estadio localizado. Puesto que el espesor de Breslow es el mejor indicador del riesgo de diseminación a distancia del melanoma cutáneo, su valor determina la realización de dos técnicas quirúrgicas que ayudan a estratificar el riesgo. La primera es la ampliación de márgenes quirúrgicos. Su objetivo fundamental es salvar el riesgo de recidiva de la enfermedad a modo de metástasis intralinfáticas, por haber remanentes celulares en forma nidos neoplásicos en el territorio linfático de la vecindad del tumor inicial. La existencia de márgenes quirúrgicos libres de enfermedad cumple esta teoría y ayuda a mejorar sustancialmente el pronóstico de este tumor. En la población de Cáceres, se registraron rastros de melanocitos neoplásicos en el 16% de los márgenes quirúrgicos de las muestras histopatológicas. Existió un discreto predominio en mujeres (9%) respecto de los hombres (7%), aunque esta diferencia entre sexos no resultó ser estadísticamente significativa ($p=0.7$). La segunda técnica que determina el índice de Breslow es la biopsia selectiva del ganglio centinela, que trata de localizar el primer ganglio linfático que recibe el flujo linfático tumoral correspondiente a la estación de drenaje linfático donde se encuentra localizado el melanoma. Su positividad indica diseminación locorregional de la enfermedad y por tanto, empeora significativamente el pronóstico. Su negatividad implica un estadio localizado en la mayoría de los casos y, por tanto, permite prescindir de tratamientos quirúrgicos más agresivos, tales como la linfadenectomía. En el estudio que presentamos, la BSGC se indicó en un 27% de los casos, y resultó positiva el 5% de todos ellos. De estos, existía un predominio del sexo masculino (3.6%) respecto al femenino (2%), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.4$). La localización anatómica de BSGC más frecuente fue la inguinal, seguida de la axilar y por último la cabeza y cuello, excepto en hombres donde se realizó más frecuentemente en la región axilar. Estas diferencias de localización anatómica entre sexos resultaron estadísticamente significativas ($p=0.03$). El número de ganglios centinela extirpados en tres cuartas partes de todos los casos fue de 1-2, mientras que el número de ganglios centinela positivos más frecuente fue de 1. Existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos en el número de ganglios centinelas extirpados ($p=0.03$), pero no en el número de GC positivos ($p=0.2$). En el registro de la Comunidad de Madrid, la BSGC se practicó en el 28% de los casos, proporción similar a la

nuestra (27%), resultando positiva en el 21%, proporción muy superior a la registrada para la provincia de Cáceres (5%). En el 80% de los casos, biopsiaron 1 o 2 GC, frente al 75% de nuestra muestra (26). Vemos por tanto, datos de otra muestra de nuestro país que demuestra una distribución de resultados equiparables a los presentados en nuestro estudio.

La utilidad de la prueba de BSGC está en continuo proceso de validación. Esto es debido a que su aplicación no ha demostrado beneficio sobre la supervivencia del individuo. Esto sucede por la escasa terapéutica eficaz disponible actualmente para estadios avanzados de la enfermedad. Sin embargo, su utilidad sobre la estadificación de la enfermedad no genera ninguna duda. De hecho, la BSGC constituye el factor pronóstico independiente más importante en la estadificación y manejo de la enfermedad. El hecho de que una estadificación clínica de la enfermedad indique un estadio localizado de la misma, sin evidencia clínica o por imagen de afectación linfática locorregional, no implica que esta realmente no se encuentre presente. De hecho, esta es la situación a la que nos enfrentamos en la mayoría de los casos de melanoma en estadio III. La explicación a este hecho la encontramos en la presencia de micrometástasis de melanocitos neoplásicos en la muestra de ganglio centinela, que únicamente son detectables mediante estudio histopatológico pormenorizado. Este estudio, hasta la aparición de la BSGC únicamente podía llevarse a cabo mediante la resección y análisis de todo el territorio linfático del que la zona afecta es tributario (linfadenectomía). Dicha intervención está asociada a un porcentaje significativo de complicaciones y secuelas postoperatorias, que deben asumirse cuando esta forma parte del abordaje terapéutico, pero durante el proceso de estadificación el criterio de su indicación es cuestionable. En definitivas cuentas, la BSGC permite sacar a la luz metástasis de melanoma clínicamente no detectables, y por tanto, posibilita una estadificación de la enfermedad más exacta que la meramente clínica, sin obligar a asumir los riesgos de una intervención con elevada morbilidad (89). La probabilidad de encontrar células tumorales en el GC está en relación directa con el espesor de Breslow, de tal forma que para IB menores de 0.8 mm el riesgo es del 1% y para 0.8-1.5 mm este se incrementa hasta el 8%. Esta prueba se indica cuando el riesgo alcanza el 5-10%, por lo que se debe realizar en todos los T2 y en aquellos T1 que cumplan factores pronósticos adversos adicionales (154). La positividad en la prueba del GC implica la realización de linfadenectomía regional, puesto que hasta uno de cada seis casos presenta metástasis ganglionares adicionales. No obstante, la linfadenectomía en casos con GC positivo no ha conseguido demostrar hasta el momento actual beneficios en la supervivencia (19). En un futuro no muy lejano y gracias a las nuevas terapias desarrolladas contra el melanoma para fases avanzadas, es de esperar que puedan beneficiarse de esta precisa estadificación y demostrar mejoras en todos los parámetros de supervivencia de los enfermos con melanoma cutáneo.

III) Estado actual de la radiación ultravioleta solar en España y la provincia de Cáceres

Cuando se revisan estudios epidemiológicos que consideran a la radiación UV como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades se observa una gran variabilidad entre las publicaciones para la cuantificación objetiva de la exposición individual o colectiva a este factor. La determinación, el registro y la codificación de una forma objetiva de la exposición solar, representan un reto para la comunidad científica, y es motivo frecuente de introducción de errores en los estudios. El registro de las horas de exposición solar, número de quemaduras, o patrones cualitativos de exposición (crónico, intenso, intermitente, etc), son algunos de los métodos de registro de la intensidad de irradiación solar.

Para evitar la subjetividad en la determinación de este dato se recurre con frecuencia a valores numéricos en lugar de categorías de exposición. El índice de radiación UV define un valor numérico que representa la intensidad de la radiación UV en una región y en un momento determinado. Puesto que este dato se ve influenciado de forma significativa por la época estacional, sus valores se suelen proporcionar en forma de valores medios (UVI medio) y acumulados (UVI acumulado estacional o UVI acumulado anual). Los valores acumulados hacen idea de la intensidad de radiación UV que recibe un área determinada en un año completo, por lo que es un buen indicador de la exposición solar a la que se pueden ver sometidos los individuos de dicha área. Por tanto, podemos considerar que el desafío particular que supone la cuantificación de la exposición solar se resuelve considerablemente cuando se recurre a valores numéricos, como es el caso del UVI. El objetivo principal del UVI es proporcionar un valor estandarizado de la intensidad de la radiación UV en todo el mundo, en forma de un valor numérico de fácil comprensión que indica, en una escala de valores de orden creciente, el valor máximo de la radiación solar durante el día (a mayor valor mayor intensidad).

Cuando tenemos en cuenta toda la geografía nacional para los valores de radiación ultravioleta en forma de UVI, observamos diferencias sustanciales entre provincias y/o comunidades. Teniendo en cuenta que los factores influyentes en el valor del UVI más determinantes son la altitud y la presencia de nubosidad, los valores de UVI acumulado medio más elevados se registraron en territorios insulares con orografía de montaña y clima subtropical poco nuboso. Según esto, Las Islas Canarias se sitúan en primer lugar (Izaña, Tenerife y Las Palmas de Gran Canaria, con UVI acumulado anual medio de 118.3, 95.6 y 92.3, respectivamente). En segundo lugar encontramos a la ciudad de Cádiz (UVI acumulado anual medio = 71.8), localizada en el extremo suroccidental de la península. Históricamente, su condición geográfica ha sido

considerada desde un archipiélago a una isla (tómbolo es su designación geográfica oficial), lo que le proporciona un clima mediterráneo oceánico con escasa nubosidad. Le sigue en tercer lugar Granada (UVI acumulado anual medio = 71.3), cuya orografía se caracteriza por la alta montaña de Sierra Nevada y su cercanía a la costa mediterránea, lo que proporciona a esta ciudad un clima mediterráneo en el núcleo metropolitano y subtropical en la región costera, con escasas precipitaciones y nubes. En cuanto a los valores de UVI acumulado estival medio, el orden de regiones con UVI acumulado estival elevado se mantiene respecto a los valores de UVI acumulado anual, a excepción de la región situada en tercer lugar, que en lugar de Cádiz pasa a ser la ciudad de Cáceres (Islas Canarias con 40.1, 33.5 y 30.2, Granada con 28.7 y Cáceres con 28.4). Podemos observar, por tanto, que durante el verano la intensidad de la radiación UV más elevada se registra en territorios de costa con relieve montañoso, pero además aparece por primera vez una región del interior de la geografía española, que es la ciudad de Cáceres. Este área se caracteriza por un clima continental suave, que alterna periodos de nubosidad y temperaturas moderadas en invierno con meses de veranos cálidos y secos. Tiene además numerosas horas de sol (370 horas/mes en Julio de media). Este hecho, condiciona su novena posición cuando se considera los valores UVI acumulados al año, mientras que ocupa el tercer lugar cuando se tiene en cuenta los acumulados estivales (155).

En el extremo opuesto, encontramos que los valores de UVI acumulado anual y estival medios más bajos de toda la geografía española se recogen en San Sebastián (48.4/20.8), Santander (49.3/20.9), La Coruña (50.4/21.6), Barcelona (56.6/24.3) y Tarragona (58.5/24.9). Todas ellas son regiones geográficas de la mitad norte de España, caracterizadas por presentar relieve orográfico de costa poco montañoso y clima oceánico o mediterráneo húmedo con elevada nubosidad y precipitaciones. Siguiendo a estas localizaciones costeras se posiciona en sexto lugar la ciudad Zaragoza (58.8/25.1), que a su vez es la primera región de interior que menos radiación UV recibe al año. Por último y aunque tenga menor aplicabilidad clínico-epidemiológica en este estudio, los valores de UVI medios de máximos medios diarios más elevados siguen el patrón de los acumulados, aunque cabe reseñar que en este caso la ciudad de Cáceres se posiciona en segundo lugar tras las Islas Canarias (13.3/11.4/10) e igualando a los valores de la ciudad de Granada (9.5). Del mismo modo, los UVI medios más bajos siguen el mismo orden que los acumulados, aunque en este caso las localizaciones correspondientes a Barcelona, Tarragona y Zaragoza presentan el mismo valor (8.2) (155).

En cuanto al UVI registrado en los detectores que se encuentran localizados dentro de la provincia de Cáceres, podemos observar diferencias en la radiación total recibida en los 3 puntos estudiados: Cáceres (CC), Plasencia (PL) y Sierra de la Covatilla (SCv). Tanto los valores de UVI acumulado anual medio como los estivales más elevados corresponden a la Sierra de la

Covatilla con un valor de 57/23.4 respectivamente, seguido en segundo lugar por Cáceres 53.1/22.9, y por último Plasencia 51.3/21.4. Las diferencias observadas en los valores medios de máximos diarios de UVI son discretas, debido a que los puntos de detección se encuentran localizados a una distancia de separación limitada (máximo de 80 km), por lo que las condiciones de nubosidad entre los puntos puede ser compartida. Además, pese a que la orografía de la provincia cacereña alterna áreas de llanura con zonas de montaña, estas no alcanzan gran altitud para poder condicionar diferencias significativas en el UVI. Según esto, los valores de UVI medios de máximos diarios en los tres puntos estudiados se encuentran en el intervalo 7.1 - 7.8 (156).

La monitorización de los niveles de radiación UV viene registrándose desde hace décadas, sobre todo en países donde el cáncer de piel se ha convertido en un problema de salud pública. Este es el caso de Australia, donde desde principios de la segunda mitad del siglo XX se vienen estimando los valores de la intensidad de la radiación UV por una preocupación creciente hacia los incrementos progresivos en las cifras de cáncer de piel que afectan a los individuos residentes en el continente oceánico. Los estudios de Lemus-Deschamps et al, demuestran para este continente, un incremento progresivo en los índices de radiación UV elevados desde los años 1970 hasta nuestros días, lo cual, combinado con un patrón de exposición solar al aire libre continuado, puede relacionarse con los incrementos detectados en las tasas de melanoma para esta región específica en Australia (157). Este país, por su localización geográfica próxima al ecuador de su costa septentrional, sus condiciones climáticas específicas, e incluso la depleción del ozono atmosférico que lo caracteriza, condicionan hasta un 12-15% más de intensidad de radiación UV que para la misma localización en el hemisferio norte. Este hecho unido a fenotipos cutáneos de piel y cabello claros, junto con patrones de exposición solar al aire libre continuados, condicionan en la población australiana las tasas de cáncer de piel más altas del mundo. Gies et al han compilado los niveles de radiación UV en forma de UVI en distintas latitudes de Australia para el periodo 1996-2006. La ciudad más cercana al ecuador corresponde a Darwin, que registra un UVI medio anual de 10.1 y un UVI acumulado anual de 121.6 y estival de 34.8. Una de las ciudades más lejanas al ecuador de la que reportan estos valores corresponde a Melbourne, con 5.5 y 66 de UVI medio y acumulado respectivamente, y un UVI acumulado estival de 28.6. Por último, en el interior de Australia y equidistante de las dos últimas localizaciones descritas se encuentra Alice, con 9 de valor medio y 108 acumulado. El UVI acumulado estival para este caso es de 37.4 (158) (Tabla 9).

	UVI medio anual	UVI acumulado Anual	UVI acumulado estival
Alice (interior)	9	108	37.4
Darwin (norte)	10.1	121.6	34.8
Melbourne (sur)	5.5	66	28.6

Tabla 9: Intensidad de la radiación UV en distintos puntos geográficos de Australia

Si comparamos estos datos con los presentados en nuestro estudio, podemos comprobar que los valores acumulados de las ciudades de Australia localizadas al norte o en el centro e interior del país se equiparan en intensidad UV a las localizaciones de España con UVI más elevado (Izaña), llegando incluso a superarlo. Es preciso puntualizar que estos valores no pueden compararse de forma estricta, puesto que la ciudad de Darwin, donde se recibe un UVI acumulado anual de 121, tiene una localización de costa con 120.000 habitantes, y la base de Izaña (Tenerife) se encuentra a 2390 m de altitud y con escasos núcleos poblacionales cercanos. Por tanto, es más correcto comparar las cifras de UVI de la ciudad de Darwin con la ciudad española con el UVI más elevado (Santa Cruz de Tenerife), donde se registra un UVI acumulado anual de 95.6. Esta cifra de UVI acumulado anual supone un 20% menos de intensidad de radiación UV para España en comparación con Australia, y hasta un 40% menos que la ciudad peninsular con el UVI acumulado anual más elevado (Cádiz 71.8). No obstante, las cifras de UVI acumulado estival son equiparables entre ambos países, notándose discretas diferencias en su valor. Mientras la ciudad de Alice registra el UVI acumulado estival más elevado de Australia (37.4), en España es Santa Cruz de Tenerife (33), Granada en la costa peninsular (28.7) seguida por la ciudad de Cáceres (28.4). Por tanto, cuando comparamos los niveles de radiación UV entre Australia y España se observa un predominio de valores más elevados en aquella, llegando las diferencias a alcanzar el 10-20%. Esto es explicable por las condiciones climáticas particulares de cada país, ya que en Australia predomina un clima ecuatorial o subtropical en el norte con zonas desérticas en el interior, lo que condiciona más horas de sol y una irradiación UV mantenida a lo largo de todo el año. En España sin embargo, se alternan inviernos fríos con veranos cálidos, lo que justifica los niveles de irradiación UV acumulados moderados y estivales elevados.

Para poder entender el papel que puede desempeñar la radiación UV en la etiología la situación epidemiológica de Australia respecto al cáncer de piel, es aconsejable determinar si la radiación UV de Australia, considerada como niveles extremos durante gran parte del año, se asemeja a la registrada en países localizados a una latitud similar, pero en distintas coordenadas de longitud. Esto es lo que ocurre, con la región norte de Chile, por ejemplo. Rivas et al han

recogido los valores acumulados anuales de UVI para varias ciudades de Chile durante los años 2006-2009 (159). Los valores acumulados más altos corresponden a ciudades del norte del país, tales como Arica (UVI = 107), Iquique (UVI = 103) o Antofagasta (UVI = 97). Los localizados en la región sur del país registran valores casi tres veces inferiores. Tal es el caso de Punta Arenas (UVI = 37) o Cohayque (UVI = 52). La ciudad de Arica (Chile) se encuentra a una latitud sur de 18°, mientras que la de Darwin (Australia) está a 12°. Los valores de UVI acumulado difieren sustancialmente entre ambas regiones, de tal forma que en aquella es un 12% más bajo que en la ciudad australiana. No obstante, esta diferencia puede explicarse en parte por los 6° de diferencia en la latitud entre las mismas (600 km de distancia), por lo que puede considerarse que, a nivel del mar y en el hemisferio sur, la intensidad de la radiación UV sea parecida. Sin embargo, para las mismas latitudes pero en distinto hemisferio, la diferencia de la intensidad de radiación UV puede llegar a ser hasta de la mitad. McKenzie et al demostraron que los picos de UVI en latitudes similares de Norteamérica respecto a Nueva Zelanda, llegan a ser hasta un 40% inferiores (160). Esto es debido a multitud de factores que pueden modificar la radiación UV que alcanza la superficie terrestre, entre los que cabe señalar la posición del sol, la presencia de nubosidad, la cantidad de ozono atmosférico, la altitud, etc. Es de esperar, por tanto, que los niveles de UVI más elevados del mundo se reciban en puntos de la superficie terrestre localizados entre los trópicos, a gran altitud y en el hemisferio sur. Los trabajos de Liley et al han demostrado que los valores máximos de UVI obtenidos con técnicas de estimación del UVI mediante medición del ozono estratosférico, se localizan en el sur y los Alpes de Perú, la región occidental de Bolivia, el norte de Chile y el noroeste de Argentina (Región del Altiplano). En concreto, el pico máximo mundial se encuentra en Cuzco (Perú), donde se estima un UVI medio de 25. En Nueva Zelanda se registra un pico máximo de 14, y cerca del ecuador este valor se eleva hasta 16-20 (Mauna Loa, Hawaii). Por último y como curiosidad puntual, el UVI registrado por encima de la capa de ozono llega a multiplicar por 15 los valores más elevados registrados en la superficie terrestre (los astronautas pueden estar sometidos a UVI de 300) (161) (Figura 47).

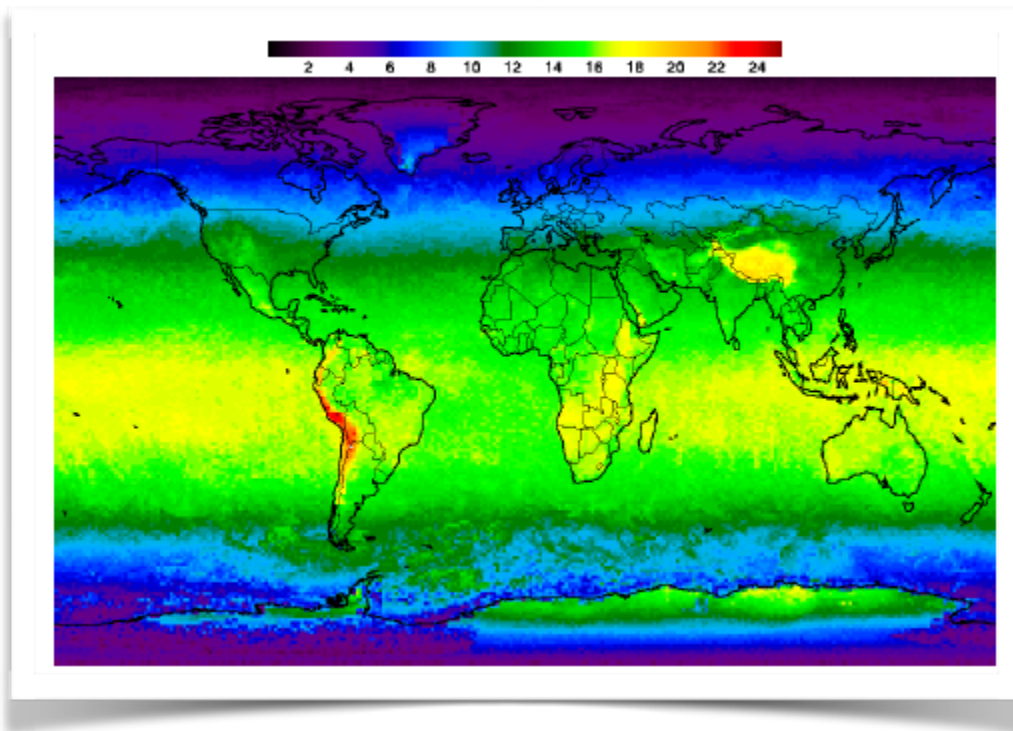


Figura 47: Mapa que muestra los picos UVI máximos en el mundo. Tomado de LiLey et al (161).

En resumen, los valores de UVI más elevados del mundo, por su localización geográfica y sus condiciones climáticas y orográficas, se encuentran en Cuzco. El UVI de esta región duplica los valores más elevados que se registran en Nueva Zelanda, que recibe un 20% más que la ciudad española con valores más altos de UVI (Santa Cruz de Tenerife). Ésta, recibe 2.5 veces menos irradiación UV que el nivel máximo registrado en el mundo. La ciudad de Cáceres, pese a registrar valores elevados y extremos de radiación UV en varios meses del año, registra niveles de UVI un tercio más bajos que los de Tenerife y 3.5 veces menos radiación UV que la región peruana. No obstante, la irradiación UV no es el único factor condicionante para el desarrollo de neoplasias cutáneas, siendo necesarios la presencia de muchos otros factores predisponentes, tales como el fototipo cutáneo o la predisposición genética. Esto, explica que las tasas más elevadas de melanoma cutáneo en el mundo no se presenten en Perú, donde el fototipo cutáneo predominante corresponde a pieles pigmentadas, sino en Australia y Nueva Zelanda, donde predominan fototipos de piel y pelo claros (II-III).

IV) Influencia del UVI sobre las características del melanoma cutáneo

Por motivos éticos y legales evidentes, los estudios sanitarios confirmatorios de la relación causa-efecto de la radiación ultravioleta solar respecto al desarrollo de melanoma, son de difícil aplicación en seres humanos. Es por este motivo por lo que se recurre a diseños de laboratorio y estudios observacionales que intentan establecer posibles relaciones causales a este respecto. Sin embargo, este tipo de estudios aporta menor evidencia científica que los intervencionistas, por lo que múltiples interrogantes en cuanto a la relación de melanoma y sol están presentes en la actualidad y pendientes de ser aclarados. La radiación ultravioleta solar es el único factor de riesgo exógeno para el desarrollo de melanoma en la raza blanca, y así lo ha confirmado la IARC (International Association for Research on Cancer) desde 1991 (36). Sin embargo, confirmar esta relación es una tarea que supone una gran dificultad, debido a la imposibilidad de conocer exactamente todos los datos de los sujetos del estudio y el medio en el que viven. Como aproximación, se recurre a datos indirectos que corroboran el efecto directo de esta radiación sobre la piel humana. Analizar estos datos permite conocer las características del melanoma cutáneo en regiones geográficas sometidas a distintas intensidades de radiación UV.

Hemos analizado la distribución de las características de los melanomas que pueden estar condicionadas por la intensidad de la radiación UV (subtipo histológico, localización anatómica, lesiones preexistentes, lesiones epiteliales coexistentes, etc), de distintas muestras de sujetos pertenecientes a localizaciones geográficas con distinta intensidad de radiación UV. Por un lado, estableceremos las diferencias en las características del melanoma en puntos geográficos interprovinciales (Granada, Madrid, Santa Cruz de Tenerife, Cáceres). Por último, y con el objetivo de neutralizar los sesgos derivados de comparar poblaciones socioculturalmente distintas, analizaremos las discrepancias en las características de los melanomas en un ámbito intraprovincial, considerando dos regiones geográficas de la provincia de Cáceres con intensidad de radiación UV diferente.

En resumen, compararemos el perfil de los melanomas diagnosticados en regiones con intensidad de radiación UV distinta.

I) Melanoma cutáneo en territorios geográficamente distantes

La intensidad de la radiación UV de los territorios a comparar presenta diferencias considerables a destacar. El UVI anual y estival acumulado más elevado se registra en Santa Cruz de Tenerife (95.6/33.5), Granada (71.3/28.7), seguido por Cáceres (67.4/28.4) y por último Madrid (62.5/26.5).

Se ha comprobado mediante estudios realizados en animales de experimentación que la radiación ultravioleta puede actuar como factor iniciador del cáncer de piel (162). En 2005, a partir de un meta-análisis de estudios epidemiológicos sobre exposición solar, se confirma esta relación en humanos. Los patrones de exposición intenso-intermitente son los que se comportan como factor de riesgo para el melanoma. Se corroboró que el subtipo histológico más relacionado con formas de exposición solar crónica, típica de la actividad laboral al aire libre, fue el melanoma del lentigo maligno (49).

En los casos de nuestra muestra poblacional, el subtipo histológico más frecuente fue el melanoma de extensión superficial (28% de todos los subtipos), seguido por el melanoma nodular (14%) y el melanoma del lentigo maligno (14%). El resto de subtipos histológicos se presentó con una frecuencia menor a los descritos (< 3 % para cada subtipo). La actividad sociolaboral predominante en esta región geográfica es la relacionada con el sector agroganadero, que conlleva una exposición solar de forma mantenida a lo largo del tiempo, pero no de forma intensa como ocurre con la exposición ocio-recreacional típica de las regiones de costa. Este hecho predispone al desarrollo de formas de melanoma tipo lentigo maligno. Para todos los sujetos de nuestra muestra (provincia de Cáceres), es este subtipo en concreto el que ocupa el segundo lugar en frecuencia para las mujeres (17%), desbancando al melanoma nodular (9.6%). Sin embargo en los hombres este subtipo histológico (MLM) ocupa el tercer lugar (8.5%), tal y como ocurre en la mayoría de las series presentes en la literatura científica. Por lo tanto, si consideramos confirmada la relación causa-efecto de la radiación UV para el melanoma cutáneo, y teniendo en cuenta que la actividad al aire libre de los sujetos de nuestro estudio se orienta principalmente a tipos de exposición crónica, es de esperar que a medida en que la intensidad de la radiación UV aumente, aumentarán las tasas de melanoma cutáneo tipo melanoma de lentigo maligno, en detrimento de otros subtipos de melanoma. La distribución de subtipos de melanoma según registros internacionales es la que se recoge en nuestra muestra poblacional global: el MES es la estirpe más frecuente, seguida por el MN y el MLM en tercer lugar (141, 142). El estudio realizado por Rios et al (138), analiza las características de este tumor para una muestra representativa de toda la población española. Este grupo poblacional comparte características sociodemográficas y culturales con los

individuos de la provincia de Cáceres que nosotros analizamos en el presente trabajo. Sin embargo, la exposición a la radiación UV varía entre territorios del mismo país, por lo que, considerando la hipótesis factor de riesgo-efecto antes descrita, también es de esperar que lo hagan las características histopatológicas del tumor. Rios et al publican que el MES es el subtipo más frecuente de su registro (62.6%), seguido por el MN (16.8%) y el MLM (14.3%). Además, este patrón también se repite para el caso de los hombres y las mujeres de su estudio. Cuando nos centramos en muestras poblacionales sometidas a altos niveles de radiación UV, observamos una distribución parecida a la recogida para la población española global. El estudio de Fagundo et al para una muestra de Tenerife (163) registra una proporción predominante de MES (63.3%), seguido por el MN (14.2%) y el MLM ocupa el último lugar con sólo un 2.5% de los casos. Esta distribución se repite tanto en hombres como en mujeres, siendo en estas discretamente más prevalente el MES y el LMM, y menos el MN. Este estudio recoge también el patrón de exposición solar de los sujetos del estudio, destacando un predominio de la exposición intermitente (81.8%) respecto a la crónica (18.2%). Este dato puede ser determinante en las diferencias del perfil del melanoma de regiones con UVI elevado/extremo respecto al resto, como por ejemplo un elevado porcentaje del MES y una mínima proporción del LMM. Esta tendencia se confirma en otros estudios que evalúan la evolución temporal del melanoma en una región determinada. El texto de Saenz et al demuestra una tendencia temporal para el área de Granada hacia el incremento progresivo en la tasas del MES en detrimento de otros subtipos, con un porcentaje estable de LMM (18). En nuestro estudio obtenemos una menor proporción de MES (44%), un aumento moderado del MN (21%) y más significativo del LMM (21%). Esta proporción de LMM de nuestro estudio supone un incremento respecto a los datos de Rios et al hasta en un 32%. Este efecto podría justificarse por los elevados valores de UVI que se registran en la provincia de Cáceres, y a un predominio de la exposición continua y mantenida al sol en nuestra población. Además, en nuestra muestra es en el sexo femenino donde el melanoma se diagnostica en edades más avanzadas, y por tanto tras una teórica exposición solar más prolongada, donde este efecto se manifiesta con más claridad. En concreto, mientras en los hombres el MLM afecta a un 13%, constituyendo el tercer subtipo en frecuencia para el sexo masculino, en el caso de las mujeres esta proporción aumenta hasta el 27%, ocupando el segundo lugar en el subtipo histológico de melanoma para el sexo femenino y duplicando en frecuencia al MN (15%), que aparece en el tercer lugar. Estas diferencias entre sexos arrojan significación estadística ($p < 0.05$).

El melanoma cutáneo puede generarse en cualquier tejido que contenga células melanocíticas, tales como la piel, la úvea o el tubo digestivo. Cuando se asienta en la piel, puede aparecer en cualquier punto de la superficie corporal, independientemente de que el mismo se encuentre

expuesto u oculto por prendas de vestir. La región anatómica donde se genera tiene interés, desde el punto de vista epidemiológico, por las posibles implicaciones que se le pueden atribuir a la radiación UV en su etiología. Las áreas anatómicas que se encuentran no cubiertas por ropa, son las que reciben mayor dosis de radiación UV. En concreto, la cabeza y el cuello es el área anatómica fotoexpuesta por excelencia, independientemente del género del individuo o de la época estacional. Otras zonas fotoexpuestas que pueden verse implicadas son los miembros inferiores en individuos que usan prendas de cobertura incompleta (falda, pantalones cortos, etc). Sin embargo, esta región anatómica puede llevar a conclusiones controvertidas, puesto que no es posible conocer la tendencia de uso personal para cada prenda, y la intensidad de la radiación UV recibida para esa área anatómica dependiendo de las dimensiones de la misma. Por tanto, para no introducir datos erróneos incidimos en el análisis del melanoma de cabeza y el cuello como posiblemente relacionado con la exposición solar. Los registros internacionales de melanoma demuestran un predominio de las extremidades inferiores en el sexo femenino y del tronco en el masculino. No obstante, se ha detectado un estancamiento e incluso descenso en las cifras de melanoma de cabeza y cuello, junto a un incremento progresivo del tronco para ambos sexos en regiones con alta incidencia para este tumor (164). En la serie de Rios et al, para una muestra de carácter poblacional, la localización anatómica del tumor más frecuente fue el tronco (37%), seguida por las extremidades inferiores (27%), y la cabeza-cuello se situó como tercera localización más frecuente (20%) (138). En nuestra muestra de la provincia de Cáceres, donde los índices de radiación UV son elevados, la localización anatómica más frecuente fue la cabeza y el cuello (38%), seguido por el tronco (26%). Como vemos, a medida que la intensidad de la radiación UV se incrementa en una población de sujetos con patrón de exposición crónico, también lo hacen las cifras de melanoma de regiones fotoexpuestas, lo que refuerza la hipótesis de nuestro estudio sobre el papel de la radiación UV en el melanoma cutáneo. Para series de casos pertenecientes a regiones con UVI extremo (Tenerife), se registra un predominio del tronco (38%), y la cabeza/cuello aparece en el último lugar, con un 19% de los casos. De nuevo, el patrón de exposición intenso e intermitente propio de actividades recreacionales al aire libre de playa puede justificar estas diferencias epidemiológicas. Cuando analizamos la distribución por sexos, observamos que en las mujeres, donde el diagnóstico del tumor se produce en edades más avanzadas y por tanto tras un teórico periodo de exposición a la radiación UV más prolongado, y donde además uno de los subtipos de melanoma más prevalente es el que se relaciona directamente con la exposición a la radiación UV de forma crónica (melanoma del lentigo maligno), las cifras de melanoma localizados en la cabeza y el cuello son más elevadas que para el caso de los hombres (43% vs 32%, respectivamente), y las cifras de melanoma en regiones no expuestas, tales como el tronco, son superiores en el caso de los hombres que en el de las mujeres (40% vs 16%, respectivamente). Mediante software

estadístico hemos podido confirmar la significación estadística de estas diferencias ($p=0.001$). Estos datos corroboran de nuevo la hipótesis de nuestro estudio, puesto que como hemos podido contrastar, a medida que se incrementa la intensidad de la radiación UV en una población con una mayoritaria exposición crónica a la radiación solar, el melanoma de lentigo maligno escala posiciones y pasa a ser un subtipo más prevalente. Además, las regiones anatómicas afectas con mayor frecuencia son las consideradas como áreas fotoexpuestas. De hecho, un estudio realizado por Grillgren et al ha demostrado que el MLM es hasta 74 veces más frecuente en la región fotoexpuesta por excelencia que fuera de dicha localización, frente a únicamente 2.2 veces del MN de cabeza y cuello respecto al resto de localizaciones (165).

Además de actuar como inductor directo de lesiones cutáneas neoplásicas, la radiación solar puede actuar como factor promotor de lesiones benignas predisponentes al desarrollo de lesiones cancerosas, mediante la estimulación de melanocitos sanos que proliferan y se transforman en lesiones atípicas. Estos melanocitos pueden localizarse en piel sana o en nevus melanocíticos preexistentes. En cualquier caso, la radiación UV actúa por esta vía generando lesiones névicas o modificando las características de los nevus ya existentes. Este hecho ha quedado demostrado mediante un estudio que confirmó el riesgo de desarrollar melanoma en los individuos de piel y pelo claros, con un número elevado de nevus o pecas, por lo que un posible mecanismo de desarrollo de melanoma se encontraría en la inducción o en la transformación de estas estructuras (36). La presencia de nevus melanocíticos en las muestras de extirpación de melanomas es frecuente y aparece según las series consultadas hasta en un 25% de los casos. Estas lesiones aparecen en la base del tumor en la mayoría de los casos, lo que lleva a pensar que pueden comportarse como el sustrato histopatológico sobre el que se desarrolla el tumor. En nuestra serie de casos encontramos un 45% de todos los casos con nevus melanocítico en la base del tumor. Etimológicamente los nevus melanocíticos se definen como proliferaciones anormales benignas de melanocitos que tienden a organizarse en nidos o tecas. Estas lesiones pueden encontrarse presentes desde el momento del nacimiento y, por tanto estar genéticamente determinados (nevus melanocitos congénitos), o desarrollarse a lo largo de la vida (nevus melanocíticos adquiridos). Es en estos últimos donde la radiación UV tiene un papel etiopatogénico destacable, y por tanto su análisis específico podría aportar información de interés epidemiológico para nuestro estudio. No obstante, no hemos podido obtener esta información puesto que este dato en concreto (congénito o adquirido), no se recoge en los informes histopatológicos ni en los registros informáticos. El porcentaje de nevus melanocítico existente en la muestra anatomopatológica a estudio, fue mayor en hombres (60%) que en las mujeres (53%), aunque las diferencias encontradas en cuanto a porcentajes no fueron estadísticamente significativas ($p=0.4$). Podemos predeterminar que la distribución de

nevus melanocíticos congénitos es constante entre distintas muestras de la población española, por lo que el diferencial entre las mismas puede atribuirse al efecto de la radiación UV. Ródenas et al analizaron 105 casos incidentes de pacientes con melanoma pertenecientes a una muestra de la población mediterránea. Concluyen que el fototipo cutáneo, la presencia de pecas y de nevus melanocíticos son los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de melanoma en su población (141).

La mayoría de los individuos que desarrollan melanoma se han encontrado expuestos a altas dosis de radiación UV solar. Las características fenotípicas individuales y el patrón de exposición a este factor de riesgo determinarán la historia natural del tumor y algunas de sus características histopatológicas. No obstante, la existencia de signos actínicos en la piel sana de estos individuos es evidente en un gran porcentaje de los mismos, y se postula como indicador de daño acumulativo solar. En el metanálisis de Gandini et al se confirmó la relación ya sospechada entre la presencia de melanoma conjuntamente con otras lesiones premalignas o malignas de piel. Un estudio de más de 1000 casos ha puesto de manifiesto un riesgo incrementado de lesiones epiteliales en pacientes diagnosticados de melanoma (166). En concreto, el carcinoma espinocelular y las queratosis actínicas se relacionan con un patrón de exposición crónico, típico también del melanoma del lentigo maligno. Por otra parte el carcinoma basocelular se ha relacionado más con patrones de exposición solar intenso e intermitente, al igual que ocurre con el resto de subtipos de melanoma (167). En nuestra población, hemos encontrado lesiones cutáneas en un 28.6% de todos los casos melanoma, apareciendo estas lesiones más frecuentemente en el sexo femenino (31.6%) que en el masculino (24.5%). Las lesiones epiteliales escamosas (CEC y queratosis actínicas) fueron las más prevalentes (11% del total de casos), seguidas en segundo lugar por los nevus displásicos (7.3% de los casos). Un estudio elaborado por Whiteman et al asocia las lesiones epiteliales escamosas y los nevus melanocíticos, sobre todo los localizados en cabeza y cuello, con el riesgo de desarrollar melanoma cutáneo (168). En el presente estudio, el carcinoma basocelular aparecía en el 6.1% de los pacientes. Este orden de distribución se registró de forma proporcional tanto en hombres como en mujeres, si bien como ya hemos descrito fueron más prevalentes en el género femenino. En concreto, las lesiones correspondientes a patrones de exposición crónico (CEC, QA y MLM) se registraron en el 48% de los hombres, mientras que en las mujeres este porcentaje asciende al 54%. Estas diferencias descritas no demostraron significación estadística ($p=0.785$). De hecho, este dato es ajustado entre ambos sexos y precisa de una muestra de mayor tamaño para su confirmación, puesto que series con un mayor número de casos de melanoma han demostrado un mayor porcentaje de lesiones epiteliales en varones (169). Como vemos, en el análisis de los datos de nuestra población, las lesiones

cutáneas correspondientes a un daño solar crónico se encuentran con mayor frecuencia en el sexo femenino que en el masculino. Recordemos que en las mujeres el diagnóstico de melanoma cutáneo se registraba en edades más avanzadas que en hombres, y por tanto tras un teórico periodo de exposición solar más prolongado. También en estas, uno de los subtipos de melanomas más frecuentes fue el MLM, cuya relación con patrones de exposición solar crónica ya ha sido confirmada en estudios previos. Además, las regiones anatómicas fotoexpuestas fueron más afectadas por este tumor en las mujeres que en los hombres, y por último estas presentan más lesiones indicadoras de daño acumulativo solar que aquellos, entre otros motivos, debido a un periodo más prolongado de exposición a la radiación UV. Este dato es compartido con otra muestra de sujetos localizados en Tenerife, donde además la radiación UV es elevada/extrema. Estos autores describen mayores tasas de lesiones epiteliales en mujeres con melanoma que en hombres, al igual que lo publicado en nuestro estudio (163). En definitiva, el riesgo de melanoma y de lesiones epiteliales cutáneas se encuentra interrelacionado. El patrón de exposición solar determinará la predominancia entre sexos. Este hallazgo refuerza de nuevo la hipótesis central de nuestro estudio.

II) Melanoma cutáneo en territorios geográficamente próximos

En este apartado y a diferencia de lo que hemos estudiado para la distribución del melanoma cutáneo para territorios geográficamente distantes, nos centraremos en el análisis de una región concreta correspondiente a una muestra poblacional concreta sometida a un índice de radiación UV elevado, con el objetivo de neutralizar factores socioculturales dependientes de cada población que pueden influir en los resultados e introducir errores en la comparación (tipo de exposición solar, tipo de clima, etc).

El continuo incremento en la tasas mundiales de melanoma cutáneo ha acentuado el interés por llegar a conocer en profundidad la etiología y las medidas de tratamiento eficaz y prevención de esta agresiva neoplasia. Multitud de estos estudios se han enfocado en delimitar los factores de riesgo que pueden determinar el desarrollo de esta tumoración en un sujeto sano. Se conoce que, en la historia natural del melanoma, el principal factor de riesgo ambiental modificable es la exposición a la radiación UV (36, 170). Uno de los principales trabajos epidemiológicos que corroboró este resultado fue un meta-análisis publicado por Gandini et al, donde establecen relación positiva entre determinados patrones de exposición a la radiación UV y las cifras de melanoma (49). Sin embargo, dos han sido los grandes obstáculos con los que se ha encontrado la comunidad científica para analizar esta relación causa-efecto entre radiación UV y melanoma. Por un lado, no se dispone de registros de melanoma para todos los países, lo que limita la comparación entre territorios. Por otro lado, en relación a la exposición a la radiación solar, hasta hace unos años sólo se disponía de estudios que recogían datos procedentes de entrevistas de carácter personal, es decir, información de carácter retrospectivo con la que se estimaba la radiación UV a la que se ha estado expuesto. Este hecho limita la aplicabilidad de los resultados y disminuye la validez de los estudios. Elwood et al revisaron multitud de estudios casos-control para establecer la relación entre exposición solar y melanoma cutáneo. La variable exposición solar fue categorizada en intermitente, ocupacional y solar. La conclusión a la que llegaron confirma la relación positiva entre melanoma cutáneo y la exposición solar intermitente (OR=1.7), y en particular con las quemaduras solares durante la infancia (OR=1.9) (36). Para contribuir a solventar este contratiempo de englobar la radiación solar recibida en únicamente tres grupos de exposición solar, se ha recurrido a métodos objetivos de cuantificación de la radiación ultravioleta a la que se encuentran expuestos los individuos. El establecimiento de piranómetros en diferentes puntos geográficos que permiten medir la densidad del flujo de radiación solar (Kw/m²) que alcanza la superficie terrestre, es una de estas medidas. Este artefacto, así como otros métodos de estimación objetiva de la radiación UV basados en parámetros atmosféricos, han permitido asignar un valor numérico a una determinada intensidad de la radiación UV. Este valor se

proporciona en diferentes unidades de medida (mJ/cm^2 , W/m^2 , etc), que a su vez pueden transformarse en unidades adimensionales que facilitan su comprensión. De esta forma aparece el Índice de Radiación UV (UVI), que se proporciona como valor máximo diario. Además, con este valor diario se puede calcular el valor acumulado anual, el estival o los valores medios de máximos diarios de radiación UV. En definitivas cuentas, estos trabajos han tratado de transformar en un número, la intensidad de radiación UV recibida en un lugar y para un momento determinado, y así permitir la manipulación de los mismos en términos estadísticos de una forma más fácil y comprensible, sin llegar a perder el criterio de objetividad. Fears et al relacionaron los casos de melanoma residentes en una región determinada con los niveles conocidos de UVB para esa región en cuestión y el número de horas de exposición solar, llegando a la conclusión de que existe asociación fuerte entre la media anual del flujo UVB tanto en hombres como en mujeres, y asociación notable entre las horas de exposición solar y el riesgo de melanoma en hombres de cualquier fototipo de piel, y en mujeres que pueden broncearse (171). Existen evidencias científicas que confirman la correlación positiva entre la dosis eritemática anual (mJ/cm^2) y la incidencia de melanoma, así como entre la radiación UV tipo B acumulada y el riesgo de melanoma cutáneo (172,173). Los estudios que emplean parámetros adimensionales como cuantificadores de la radiación UV (UVI), son más escasos en la literatura científica. Tal es el caso del estudio publicado por Hu et al, donde confirman una relación estadísticamente significativa entre el índice UV de distintos estados de los EEUU de América y la incidencia de melanoma de poblaciones de individuos de piel negra y sujetos hispánicos (174). El trabajo de Eide et al confirma la relación entre los incrementos de los valores de UVI y los de las tasas de melanoma para poblaciones de individuos de piel blanca no hispanos (175). Sin embargo esta asociación no fue encontrada en individuos de piel negra o hispanos. Un estudio más reciente publicado por Rivas et al establece la correlación positiva entre el UVI acumulado y las tasas de incidencia para el melanoma cutáneo en diferentes poblaciones de Chile (159).

Hemos podido comparar los datos de melanoma correspondientes a estudios epidemiológicos nacionales con los correspondientes a una muestra poblacional que recibe uno de los UVI más elevados de España (provincia de Cáceres), obteniendo conclusiones determinantes en cuanto a la influencia de la intensidad de la radiación UV sobre las cifras y las características histopatológicas del melanoma cutáneo. Puesto que dentro de la geografía nacional existen potentes factores socioculturales que divergen en función de la región a analizar, la comparación de estos datos locales con los de la población de Cáceres puede introducir errores que limiten la aplicabilidad de los datos. Para mitigar el efecto de este factor y

esclarecer el papel de la intensidad radiación UV sobre una población de sujetos más uniforme, hemos considerado únicamente los individuos de nuestro estudio (población de Cáceres).

Hemos analizado los casos de melanoma en forma de tasa de incidencia bruta (TIB) para la comarca de Tierras de Cáceres, la de Plasencia, y las de otro grupo que integra las comarcas del Valle de Ambroz, Jerte y La Vera. Esto es así porque se disponen de los índices de radiación UV registrados en tres estaciones de la provincia de Cáceres, posicionadas en la ciudad Plasencia, en la ciudad de Cáceres y en la Sierra de la Covatilla. Esta población se ha dividido en dos grupos atendiendo a la pertenencia geográfica a regiones con UVI elevado (AUVE) o a áreas con UVI intermedio (AUVI). Se asume que los UVI registrados en la base de la ciudad de Cáceres representan a los recibidos en la comarca de Tierras de Cáceres, y estos se integran en el AUVI. Los UVI de la bases de Plasencia y Sierra de la Covatilla reflejan la intensidad de la radiación UV de la franja territorial que abarcan las comarcas de Valle de Ambroz, el Valle del Jerte y La Vera, y se han englobado en el AUVE. Hemos registrado, para ambos grupos geográficos (AUVE y AUVI), los valores de UVI acumulados y los valores medios. En cuanto a los valores acumulados, consideramos de interés especificar el UVI acumulado medio anual (UAMA) y el UVI acumulado medio estival (UAME), por ser ambos representativos respecto a la cantidad de radiación solar que recibe una determinada región al año, y la intensidad de esta durante el periodo de mayor irradiación, como lo es el verano. En cuanto a los valores medios, se muestra el UVI medio estival (UME) y el UVI medio anual (UMA). Representar estos valores puede hacer una idea de las diferencias estacionales que experimentan determinadas localizaciones de la geografía española, respecto a la radiación UV. En el caso de la ciudad de Plasencia, según los datos del Grupo AIRE de la Universidad de Extremadura, el UVI acumulado anual medio (UAMA) es de 51,3 y el estival (UAME) de 21,4, y para la Sierra de la Covatilla se registra un UAMA de 57 y un UAME de 23,4. Considerando a esta franja territorial (Plasencia-Sierra de la Covatilla) como de irradiación UV elevada (AUVE), la tasa de incidencia es de 5.06 casos/100.000 habitantes y año. En la comarca de Tierras de Cáceres, donde el UAMA es de 53,1 y el UAME de 22,9, considerada en el presente trabajo como área de irradiación ultravioleta intermedia (AUVI), la incidencia media anual en el periodo de realización del estudio es de 4,81 casos/100.000 habitantes y año. Se observa por tanto, un incremento progresivo en el número de casos de melanoma a medida que se van incrementando los valores de intensidad de la radiación UV, lo que refleja una posible relación factor de riesgo-efecto de la radiación solar sobre el desarrollo de melanoma cutáneo en los pacientes residentes en la áreas referidas. Aceituno-Madera et al relacionaron la prevalencia del melanoma cutáneo sobre una muestra poblacional del sur de España que estratificaron en función de la altitud de su residencia. Concluyen que a medida que se incrementa la altitud de

los núcleos poblacionales, y por tanto la intensidad de la radiación UV, aumenta la prevalencia del melanoma en los sujetos de su estudio (176).

Cuando analizamos las características de sociodemográficas y clínicohistopatológicas de los pacientes diagnosticados de melanoma que pertenecen a estas dos áreas de la provincia de Cáceres para las que conocemos la intensidad de la radiación UV, observamos las siguientes diferencias. En el conjunto de AUVE, la edad media en el momento de diagnóstico es de 62.2 años, con predominancia del sexo femenino (60.5%) respecto al masculino. Observamos que para el AUVI, la edad es significativamente inferior, situándose en una media de 51.7 años, e igualdad en la distribución por sexos (50% mujeres, 50% hombres). No hemos observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad entre los dos grupos analizados ($p=0.06$). A este respecto, un estudio elaborado por Solomon et al sobre 386 casos de melanoma que residían en el mismo lugar, confirma la relación entre el riesgo de desarrollo de melanoma cutáneo cuanto mayor sea el tiempo de exposición a la radiación UV. Este dato fue confirmado para el caso de las mujeres únicamente, no para el caso de los hombres (177).

Las diferencias encontradas en los porcentajes de edad son debidas a que a medida en que el diagnóstico de este tumor se produce en fases más avanzadas de edad, más prevalencia encontramos de un tipo específico histológico, el melanoma del lentigo maligno. Este tumor se ha relacionado en la literatura científica con exposiciones solares de patrón crónico asociado a actividades laborales al aire libre. Este hallazgo puede justificarse teniendo en cuenta que el área geográfica que se analiza (AUVE), pertenece en su mayor parte a núcleos poblacionales de carácter rural, donde una parte importante de la población se dedica laboralmente a actividades agroganaderas al aire libre. Por el contrario, en el AUVI encontramos preferentemente núcleos urbanos donde la actividad laboral es más diversa y tiende a limitar la exposición al aire libre. De hecho, existen estudios que relacionan directamente la radiación UVB acumulada con la posibilidad de desarrollo de este tipo de melanoma, de forma que ambas variables se relacionan de forma lineal (173).

Es de esperar que la localización anatómica preferente del tumor en regiones de irradiación elevada (AUVE) corresponda a áreas fotoexpuestas de la superficie corporal. Y efectivamente así se registra en nuestro estudio, de tal forma que en el AUVE la localización más frecuente es la cabeza y el cuello (38%), mientras que en la AUVI este porcentaje se reduce a expensas de un aumento en la frecuencia de regiones anatómicas no fotoexpuestas, como por ejemplo el tronco. Un estudio que comparó la distribución del melanoma en dos poblaciones de diferente región geográfica llegó a la conclusión de que cuando aparece a partir de los 60 años, se localiza más frecuentemente en la cabeza/cuello, independientemente del sexo y la residencia

del sujeto, y por tanto también de la intensidad de la radiación UV. Esto confirma la relación de este tumor con la exposición solar acumulada a lo largo de los años (22). Además y en la misma línea, se observan porcentajes más elevados de regiones anatómicas no fotoexpuestas en el AUVI respecto a las del AUVE (34% vs 26% en el tronco), donde se registran porcentajes más altos para otras áreas anatómicas fotoexpuestas, sobre todo en el sexo femenino, como es el caso de los miembros inferiores (16% vs 23.8%). Cuando analizamos estas diferencias con software estadístico obtenemos un p valor de 0.08. Este dato es compartido por otros investigadores, al confirmar una mayor prevalencia de este tumor en la piernas en mujeres que en hombres, debido a una mayor radiación UV acumulada en aquéllas (178).

Cuando examinamos el subtipo histológico que predomina en cada AUV observamos que cuando ésta es elevada, predomina el MES (57%) seguido por el MLM (21%), mientras que si se reduce la irradiación solar encontramos al MES (44%) como subtipo más frecuente seguido del MN (25%), y en tercer lugar al MLM (11%). Las diferencias encontradas entre el subtipo histológico del grupo AUVE y AUVI son estadísticamente significativas ($p=0.008$). Por tanto, la reducción de la radiación UV puede ser responsable del predominio de subtipos histológicos más agresivos y de peor pronóstico. Whiteman et al elaboraron un estudio de casos y controles donde fueron clasificados casos de melanoma en función del subtipo histológico y la localización anatómica. El subgrupo de pacientes con MLM y tumores localizados en cabeza y cuello resultaron tener más lesiones epiteliales actínicas, por haber presentado un patrón de exposición crónico (22).

Para corroborar este dato, podemos observar los factores pronósticos histopatológicos y de extensión locorregional en ambas AUV. El espesor de Breslow medio para áreas de irradiación elevada (AUVE) es sustancialmente más bajo que cuando la irradiación solar disminuye (2.1 mm vs 2.8 mm, respectivamente), al igual que lo que sucede con el nivel de Clark (moda = nivel II vs nivel IV, respectivamente). Estas diferencias son estadísticamente no significativas ($p=0.5$ para el índice de Breslow y $p=0.2$ para el nivel de Clark). Es de esperar no obstante, que en un futuro próximo estos datos tiendan a equipararse, ya que las campañas de diagnóstico precoz puestas en marcha hace años empiezan a surtir efecto en la actualidad, y el melanoma tiende a diagnosticarse en fases más precoces. Recientemente se ha detectado una progresiva reducción del grosor de estas lesiones (179). Respecto al resto de datos histopatológicos que determinan el pronóstico del melanoma, se observan datos no concluyentes. Por un lado, existen factores que condicionan un peor pronóstico para el grupo de AUVE que para los AUVI, por presentarse de forma más frecuente en aquellos que en estos, como son los signos de ulceración (60% vs 32%), los signos de regresión (33% vs 13%), los de invasión vascular (25% vs 5%), y de presencia de satelitosis (25% vs 3%). Por el contrario, también existen datos

histopatológicos en el grupo de AUVE que condicionan un pronóstico más favorable que para el AUVI. Éstos son el infiltrado linfocitario (81% vs 78 %), y la aparición de metástasis durante el periodo de estudio (9% vs 27%). Esta ambigüedad en cuanto al pronóstico de las lesiones tumorales de una u otra área, puede justificarse por el reducido número de casos con datos histopatológicos completos que hemos encontrado en algún momento del proceso de comparación, llegando en ocasiones a cinco casos disponibles para comparar, lo que limita e incluso imposibilita la representatividad de la muestra y la fiabilidad de esta comparación. Por último, y para completar la exploración de factores condicionantes del pronóstico de los pacientes de nuestro estudio, analizamos el estadio de los casos de melanoma durante el periodo de estudio. Observamos que en el grupo de irradiación elevada (AUVE), existe un cúmulo de casos en estadios iniciales de la enfermedad, mientras que a medida que la irradiación solar se reduce (AUVI), el diagnóstico se produce en fases más avanzadas de la enfermedad. En concreto, en el AUVE el 81% de los casos se encontraba en estadios Tis, I o II. Por el contrario, en AUVI este porcentaje se reduce al 70%, debido a que el estadio de estos pacientes se traslada a fases más avanzadas de la enfermedad, y por tanto, de peor pronóstico. En concreto, un 27% de los casos pertenecen a estadios III y IV en el AUVI, frente a un 9% que se registran en AUVE. No existen diferencias estadísticamente significativas a este respecto ($p=0.5$). En el año 2005 se publicó un estudio prospectivo sobre 528 casos de melanoma cutáneo durante 5 años, donde analizaron la mortalidad y el patrón de exposición solar. Concluyen que existen factores asociados a una exposición solar crónica que condicionan tipos de melanoma que asocian una mayor supervivencia que cuando la exposición es intermitente-intensa (180). Este es casualmente, el mayor hallazgo de nuestro estudio, la conclusión principal del análisis de todos nuestros datos y variables: la exposición a una fuente de irradiación UV solar de intensidad elevada mediante un patrón de exposición crónico y continuo, condiciona un tipo de melanoma menos agresivo. De hecho, este hallazgo es compartido por otros investigadores. Elwood et al hallaron un efecto protector de la exposición a la radiación solar de forma ocupacional frente al melanoma ($OR=0.86$) (36).

Por tanto y como conclusión final tras analizar ambas AUV, podemos considerar que la irradiación solar de intensidad elevada en patrones de exposición solar crónico, puede condicionar el desarrollo de melanomas menos agresivos y de un pronóstico más favorable. De hecho, existen estudios científicos en el ámbito genético-molecular que dan soporte a esta afirmación. En resumidas cuentas, explican que la irradiación solar a la que se está expuesto de forma crónica, estimula mecanismos bioquímicos que promueven cascadas moleculares implicadas en la reparación del DNA. Éstas actúan como dispositivos protectores de los daños en el DNA inducido por el UVA-UVB. Por el contrario, lo que ocurre con patrones de

exposición intenso-intermitentes tiene que ver con la escasa expresión de estos mecanismos reparadores del DNA, que originan acumulación de mutaciones puntuales que no pueden ser reparadas de una forma tan efectiva (181).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Limitaciones del estudio

La realización de cualquier investigación científica está sujeta a determinadas restricciones que han sido generadas durante el desarrollo del estudio y que escapan al control por parte de los investigadores.

El presente estudio presenta las limitaciones propias de cualquier estudio ecológico. El más destacable es la falacia ecológica, es decir, la existencia de asociación causal a nivel poblacional con limitación para transmitir estas inferencias a nivel individual. Tal es el ejemplo de la exposición UV de los sujetos de la provincia de Cáceres. Podemos considerar que la población de la provincia de Cáceres ha podido estar expuesta a unos niveles determinados de radiación UV, pero es imposible conocer dicha exposición de forma individual. Esto limita establecer relaciones temporales exposición-enfermedad, y por tanto la posibilidad de realizar inferencias causales individuales. Por otra parte, las comparaciones establecidas entre poblaciones de un mismo país pueden verse dificultadas por el limitado tamaño de las poblaciones a comparar, lo que crea inestabilidad en las tasas. Por último, el control de las variables de confusión en este tipo de estudios no siempre es posible.

En nuestro caso podemos considerar como limitaciones varios aspectos del análisis. Por un lado, para la obtención del número de casos de melanoma se ha recurrido a registros informatizados de bases de datos sanitarios. Esto supone que podremos encontrar los melanomas que se hayan incluido en estos sistemas, es decir el proceso de informatización de los datos personales debe estar aceptado por el servicio clínico que lo procesa. Este puede ser uno de los motivos por el que la TIAE del ASC (muestra representativa de la población de la provincia de Cáceres) es mucho más baja en el primer periodo de análisis (2002-2006), que en el segundo (2007-2011), puesto que en este último ya estaría este trámite totalmente institucionalizado. Además, para ser incluido en el sistema, debe pertenecer al sistema sanitario autonómico (SES), por lo que cualquier caso residente en la provincia de Cáceres pero no perteneciente a éste quedará excluido. Todo esto puede indicar que las TIAE presentadas en este trabajo estén infraestimadas, por lo que incluyendo los casos perdidos por las causas descritas, es de esperar una cifra sensiblemente superior.

Para proporcionar los niveles de radiación UV sobre una determinada región se ha proporcionado el UVI. Esto significa que una determinada región en un momento determinado recibía un valor específico de radiación UV, pero no implica que todos los sujetos de dicha población (que estén inscritos en el padrón de la misma), hayan recibido dicha irradiación, ya que pueden, por ejemplo, no residir en la misma en el momento para el que se informa.

CONCLUSIONES

Conclusiones

- La TIAE de una muestra representativa de la población de la provincia de Cáceres durante el periodo 2007-2011 es de 5.9 para los hombres, y 6.2 casos por 100.000 habitantes y año para las mujeres. Estas cifras son calificadas como intermedias dentro del territorio nacional, y se asemejan a la de los países del sur de Europa.
- El análisis de la incidencia del melanoma cutáneo en la provincia de Cáceres en dos periodos de tiempo distintos pone de manifiesto que, para este territorio, las cifras de incidencia de melanoma cutáneo se han ido incrementando progresivamente a lo largo de diez años, tal y como ocurre con la tendencia actual en el mundo, sobre todo en países desarrollados.
- Las características histopatológicas de los tumores diagnosticados en la provincia de Cáceres se corresponden a grandes rasgos con las publicadas por otros grupos de investigación nacional, con discrepancias que pueden ser atribuidas a los hábitos socioculturales y ocupacionales de exposición solar.
- El índice de radiación ultravioleta (UVI) supone un método objetivo de cuantificación del nivel de radiación UV al que se está expuesto. Los niveles más elevados de nuestro país se encuentran en regiones de costa del sur. Cáceres alcanza la tercera localización española con el UVI más alto durante el verano, desplazando incluso a ciudades costeras del sur del país. Los valores más altos dentro de la provincia de Cáceres se registran en el relieve montañoso del noreste.
- La radiación ultravioleta solar es un factor de riesgo para el cáncer de piel claramente confirmado. Su papel en el melanoma cutáneo es más ambiguo. Multitud de estudios confirman la relación de este tumor con patrones de exposición intenso-intermitentes en etapas precoces de la vida. El papel de esta radiación UV en otros tipos de patrones de exposición es más controvertido.
- En nuestro estudio hemos analizado una población de sujetos con predominancia de un patrón de exposición crónico y continuado, propio de actividades laborales al aire libre. Según nuestros datos, podemos concluir que, en esta población, a medida en que se incrementa el nivel de intensidad de radiación UV, aumenta el número de casos de melanoma cutáneo, pero a expensas de melanomas cutáneos con pronóstico más favorable y de menor agresividad.

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Bodenham DC. A study of 650 observed malignant melanomas in the South-West region. *Ann R Coll Surg Engl.* 1968 Oct;43(4):218-39.
2. Eedy DJ. Historical Posters: Summaries of Posters. *British Journal of Dermatology.* 2003;149(s64):57-8.
3. Priario JC. Historia del melanoma maligno en Uruguay. *Rev Med Uruguay.* 2005;21(4):255-68.
4. Clark W. A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biologic behavior. *Adv Biol Skin.* 1967; 8:621-47.
5. Breslow A. Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. *Ann Surg.* 1975 Nov;182(5):572-5.
6. Albertini JJ, Cruse CW, Rapaport D, Wells K, Ross M, DeConti R, et al. Intraoperative radio-lympho-scintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma. *Ann Surg.* 1996 Feb;223(2):217-24.
7. Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA, Ter-Pogossian MM. Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. *J Nucl Med.* 1975 Mar;16(3):210-24.
8. Aris M. Origin of normal and malignant melanocytes. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2009;43(3):333-7.
9. Nishimura EK, Granter SR, Fisher DE. Mechanisms of hair graying: incomplete melanocyte stem cell maintenance in the niche. *Science.* 2005 Feb 4;307(5710):720-4.
10. McGill GG, Horstmann M, Widlund HR, Du J, Motyckova G, Nishimura EK, et al. Bcl2 regulation by the melanocyte master regulator Mitf modulates lineage survival and melanoma cell viability. *Cell.* 2002 Jun 14;109(6):707-18.
11. Du J, Miller AJ, Widlund HR, Horstmann MA, Ramaswamy S, Fisher DE. MLANA/MART1 and SILV/PMEL17/GPI100 are transcriptionally regulated by MITF in melanocytes and melanoma. *Am J Pathol.* 2003 Jul;163(1):333-43.
12. T.W. Sadler L, editor. *Langman's Medical Embriology.* 12 ed 2012.
13. Tuong W, Cheng LS, Armstrong AW. Melanoma: epidemiology, diagnosis, treatment, and outcomes. *Dermatol Clin.* 2012 Jan;30(1):113-24, ix.

14. Forman D BF, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R and Ferlay J. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (electronic version) Lyon, IARC. <http://ci5.iarc.fr> last accessed on [01-11-2013] 2013.
15. Godar DE. Worldwide increasing incidences of cutaneous malignant melanoma. *J Skin Cancer*. 2011;2011:858425.
16. Erickson C, Driscoll MS. Melanoma epidemic: Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010 May-Jun;28(3):281-6.
17. Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schuz J, Zeeb H, Greinert R, Breitbart EW, et al. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953-2008--are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer*. 2013 Jan 15;132(2):385-400.
18. Saenz S, Conejo-Mir J, Cayuela A. [Melanoma epidemiology in Spain]. *Actas Dermosifiliogr*. 2005 Sep;96(7):411-8.
19. Berrocal A CC, González JL, Guillem V, Martín S. Tratado actualizado del melanoma. Editorial Glosa. 2009:368.
20. Ferlay J SH, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. International Agency for Research on Cancer, available from: <http://globocan.iarc.fr>. 2010.
21. Aceituno-Madera P, Buendia-Eisman A, Arias-Santiago S, Serrano-Ortega S. [Changes in the incidence of skin cancer between 1978 and 2002]. *Actas Dermosifiliogr*. 2010 Jan-Feb; 101(1):39-46.
22. Whiteman DC, Bray CA, Siskind V, Hole D, MacKie RM, Green AC. A comparison of the anatomic distribution of cutaneous melanoma in two populations with different levels of sunlight: the west of Scotland and Queensland, Australia 1982-2001. *Cancer Causes Control*. 2007 Jun;18(5):485-91.
23. de Vries E, Coebergh JW. Cutaneous malignant melanoma in Europe. *Eur J Cancer*. 2004 Nov;40(16):2355-66.
24. Giblin AV, Thomas JM. Incidence, mortality and survival in cutaneous melanoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2007;60(1):32-40.
25. Steinitz R, Parkin DM, Young JL, Bieber CA, Katz L. Cancer incidence in Jewish migrants to Israel, 1961-1981. *IARC Sci Publ*. 1989(98):1-311.
26. Aviles JA, Lazaro P, Lecona M. [Epidemiology and survival of cutaneous melanoma in Spain: a report of 552 cases (1994-2003)]. *Rev Clin Esp*. 2006 Jul-Aug;206(7):319-25.
27. de Vries E, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer*. 2003 Oct 20;107(1): 119-26.

28. Cormier JN, Xing Y, Ding M, Lee JE, Mansfield PF, Gershenwald JE, et al. Ethnic differences among patients with cutaneous melanoma. *Arch Intern Med.* 2006 Sep 25;166(17):1907-14.
29. Bray F RJ, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer.* 2013 Mar 1;132(5):1133-45.
30. Khlai M, Vail A, Parkin M, Green A. Mortality from melanoma in migrants to Australia: variation by age at arrival and duration of stay. *Am J Epidemiol.* 1992 May 15;135(10):1103-13.
31. Weinstock MA, Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Bronstein BR, Mihm MC, Jr., et al. Nonfamilial cutaneous melanoma incidence in women associated with sun exposure before 20 years of age. *Pediatrics.* 1989 Aug;84(2):199-204.
32. Ferrone CR, Ben Porat L, Panageas KS, Berwick M, Halpern AC, Patel A, et al. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *JAMA.* 2005 Oct 5;294(13):1647-54.
33. Spencer JM, Amonette R. Tanning beds and skin cancer: artificial sun + old sol = real risk. *Clin Dermatol.* 1998 Jul-Aug;16(4):487-501.
34. Schmidt CW. UV radiation and skin cancer: the science behind age restrictions for tanning beds. *Environ Health Perspect.* 2012 Aug;120(8):a308-13.
35. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part I: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2007 Mar;82(3):364-80.
36. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer.* 1997 Oct 9;73(2):198-203.
37. Wang SQ, Setlow R, Berwick M, Polsky D, Marghoob AA, Kopf AW, et al. Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol.* 2001 May;44(5):837-46.
38. Carlson JA RJ, Slominski A, Linette G, Mysliborski J, Hill J, et al. Molecular diagnosis in cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:743-75.
39. Diffey B. Climate change, ozone depletion and the impact on ultraviolet exposure of human skin. *Phys Med Biol.* 2004 Jan 7;49(1):R1-11.
40. Ivry GB, Ogle CA, Shim EK. Role of sun exposure in melanoma. *Dermatol Surg.* 2006 Apr;32(4):481-92.
41. Rhodes AR. Cutaneous melanoma and intervention strategies to reduce tumor-related mortality: what we know, what we don't know, and what we think we know that isn't so. *Dermatol Ther.* 2006 Jan-Feb;19(1):50-69.
42. Tsao H, Niendorf K. Genetic testing in hereditary melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Nov;51(5):803-8.

43. Paszkowska-Szczur K, Scott RJ, Serrano-Fernandez P, Mirecka A, Gapska P, Gorski B, et al. Xeroderma pigmentosum genes and melanoma risk. *Int J Cancer*. 2013 Sep 1;133(5):1094-100.
44. Carrera C, Mariscal A, Malveyh J, Puig S. Long-term complete remission of cutaneous melanoma metastases in association with a folk remedy. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Apr;52(4):713-5.
45. Diffey BL. Sunscreens and melanoma: the future looks bright. *Br J Dermatol*. 2005 Aug;153(2):378-81.
46. Cortes AJ EJ, Reyes CM, Arriaga E, Romero C, Ribes J, et al. Ultraviolet index in the workspace: a learning tool. *Med Segur Trab*. 2011;57(225):319-30.
47. Moan J, Dahlback A, Setlow RB. Epidemiological support for an hypothesis for melanoma induction indicating a role for UVA radiation. *Photochem Photobiol*. 1999 Aug;70(2):243-7.
48. TB F, editor. *Dermatología en Medicina General*. 7ª ed: Editorial Médica Panamericana; 2009.
49. 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 Jan;41(1):45-60.
50. Grant WB. A meta-analysis of second cancers after a diagnosis of nonmelanoma skin cancer: additional evidence that solar ultraviolet-B irradiance reduces the risk of internal cancers. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007 Mar;103(3-5):668-74.
51. Lopez Figueroa F. [Climate change and the thinning of the ozone layer: implications for dermatology]. *Actas Dermosifiliogr*. 2011 Jun;102(5):311-5.
52. Holly E, Kanavy D, and Meg R. Gerstenblith, MD. Ultraviolet Radiation and Melanoma. *Semin Cutan Med Surg*. 2011;30:222-8.
53. Rigel DS. Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2008 May;58(5 Suppl 2):S129-32.
54. Diffey BL. Solar ultraviolet radiation effects on biological systems. *Phys Med Biol*. 1991 Mar;36(3):299-328.
55. Vitali Fioletov P, James B. Kerr, PhD, Angus Fergusson, MSc. The UV Index: Definition, Distribution and Factors Affecting It. *Can J Public Health*. 2010;101(4):15-9.
56. WHO/SDE/OEH/02.2. World Health Organization. Global Solar UV Index, A Practical Guide. 2002:28.
57. Kinney JP LC, Geller AC. The Ultraviolet Index: A Useful Tool. *Dermatology Online Journal*. 2000;6(1).

58. MAM. Modelos empíricos para la estimación de la irradiancia solar ultravioleta. Badajoz: Universidad de Extremadura; 2007.
59. Utrillas MP, Marin MJ, Esteve AR, Estelles V, Gandia S, Nunez JA, et al. Ten years of measured UV Index from the Spanish UVB Radiometric Network. *J Photochem Photobiol B.* 2013 Aug 5;125:1-7.
60. Tucker MA. Melanoma epidemiology. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009 Jun;23(3):383-95, vii.
61. Chang YM, Barrett JH, Bishop DT, Armstrong BK, Bataille V, Bergman W, et al. Sun exposure and melanoma risk at different latitudes: a pooled analysis of 5700 cases and 7216 controls. *Int J Epidemiol.* 2009 Jun;38(3):814-30.
62. JH E. Experimental models for primary melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1992;9:91-8.
63. Epstein JH. Induction of melanomas in experimental animals. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1990 Jun;7(3):95-7.
64. Noonan FP, Recio JA, Takayama H, Duray P, Anver MR, Rush WL, et al. Neonatal sunburn and melanoma in mice. *Nature.* 2001 Sep 20;413(6853):271-2.
65. Misfeldt ML, Grimm DR. Sinclair miniature swine: an animal model of human melanoma. *Vet Immunol Immunopathol.* 1994 Oct;43(1-3):167-75.
66. Fleury C, Berard F, Balme B, Thomas L. The study of cutaneous melanomas in Camargue-type gray-skinned horses (1): clinical-pathological characterization. *Pigment Cell Res.* 2000 Feb;13(1):39-46.
67. Homburger F. Chemical carcinogenesis in the Syrian golden hamster. A review. *Cancer.* 1969 Feb;23(2):313-38.
68. Schwab M, Scholl, E., Neoplastic pigment cells induced by N-Methyl-N-nitrosourea (MNU) in *Xiphophorus* and genetic control of their terminal differentiation. *Differentiation* 1981;19: 77–83.
69. Larue L, Beermann F. Cutaneous melanoma in genetically modified animals. *Pigment Cell Res.* 2007 Dec;20(6):485-97.
70. Ley RD. Animal models of ultraviolet radiation (UVR)-induced cutaneous melanoma. *Front Biosci.* 2002 Jun 1;7:d1531-4.
71. Fernandez AA, Paniker L, Garcia R, Mitchell DL. Recent advances in sunlight-induced carcinogenesis using the *Xiphophorus* melanoma model. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2012 Jan;155(1):64-70.
72. Ley RD, Applegate LA, Padilla RS, Stuart TD. Ultraviolet radiation--induced malignant melanoma in *Monodelphis domestica*. *Photochem Photobiol.* 1989 Jul;50(1):1-5.

73. Noonan FP, Zaidi MR, Wolnicka-Glubisz A, Anver MR, Bahn J, Wielgus A, et al. Melanoma induction by ultraviolet A but not ultraviolet B radiation requires melanin pigment. *Nat Commun.* 2012;3:884.
74. Kannan K, Sharpless NE, Xu J, O'Hagan RC, Bosenberg M, Chin L. Components of the Rb pathway are critical targets of UV mutagenesis in a murine melanoma model. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Feb 4;100(3):1221-5.
75. Hacker E, Muller HK, Irwin N, Gabrielli B, Lincoln D, Pavey S, et al. Spontaneous and UV radiation-induced multiple metastatic melanomas in Cdk4R24C/R24C/TPras mice. *Cancer Res.* 2006 Mar 15;66(6):2946-52.
76. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res.* 2003 Jun;16(3):297-306.
77. Ruiter DJ, Spatz A, van den Oord JJ, Cook MG. Pathologic staging of melanoma. *Semin Oncol.* 2002 Aug;29(4):370-81.
78. Mihm MC, Jr., Clark WH, Jr., From L. The clinical diagnosis, classification and histogenetic concepts of the early stages of cutaneous malignant melanomas. *N Engl J Med.* 1971 May 13;284(19):1078-82.
79. Quinn MJ, Crotty KA, Thompson JF, Coates AS, O'Brien CJ, McCarthy WH. Desmoplastic and desmoplastic neurotropic melanoma: experience with 280 patients. *Cancer.* 1998 Sep 15;83(6):1128-35.
80. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, et al. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: diagnosis and surveillance of melanoma. *Melanoma Res.* 2007 Dec;17(6):393-9.
81. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol.* 2002 Mar;3(3):159-65.
82. Hauschild A, Rosien F, Lischner S. Surgical standards in the primary care of melanoma patients. *Onkologie.* 2003 Jun;26(3):218-22.
83. Riker AI, Glass F, Perez I, Cruse CW, Messina J, Sondak VK. Cutaneous melanoma: methods of biopsy and definitive surgical excision. *Dermatol Ther.* 2005 Sep-Oct;18(5):387-93.
84. Timar J, Harsing J, Somlai B. [Molecular classification and markers of malignant melanoma]. *Magy Onkol.* 2013 Jun;57(2):73-8.
85. Friedman KP, Wahl RL. Clinical use of positron emission tomography in the management of cutaneous melanoma. *Semin Nucl Med.* 2004 Oct;34(4):242-53.
86. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992 Apr;127(4):392-9.

87. Morton DL, Wanek L, Nizze JA, Elashoff RM, Wong JH. Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic. *Ann Surg.* 1991 Oct;214(4):491-9; discussion 9-501.
88. Margolin K. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *Curr Oncol Rep.* 2007 Sep;9(5):401-2; discussion 2.
89. Shen J, Wallace AM, Bouvet M. The role of sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Semin Oncol.* 2002 Aug;29(4):341-52.
90. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 20;27(36):6199-206.
91. Wisco OJ, Sober AJ. Prognostic factors for melanoma. *Dermatol Clin.* 2012 Jul;30(3):469-85.
92. Tejera-Vaquerizo A, Solis-Garcia E, Rios-Martin JJ, Moreno-Ramirez D. [Primary cutaneous melanoma: prognostic factors not included in the classification of the American Joint Committee on Cancer]. *Actas Dermosifiliogr.* 2011 May;102(4):255-63.
93. Cho YR, Chiang MP. Epidemiology, staging (new system), and prognosis of cutaneous melanoma. *Clin Plast Surg.* 2010 Jan;37(1):47-53.
94. Mervic L. Prognostic factors in patients with localized primary cutaneous melanoma. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2012;21(2):27-31.
95. Kenady DE, Brown BW, McBride CM. Excision of underlying fascia with a primary malignant melanoma: effect on recurrence and survival rates. *Surgery.* 1982 Oct;92(4):615-8.
96. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, Balch C, Bandiera D, Barchuk A, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med.* 1988 May 5;318(18):1159-62.
97. Cascinelli N. Margin of resection in the management of primary melanoma. *Semin Surg Oncol.* 1998 Jun;14(4):272-5.
98. Brady MS, Coit DG. Sentinel lymph node evaluation in melanoma. *Arch Dermatol.* 1997 Aug;133(8):1014-20.
99. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2006 Sep 28;355(13):1307-17.
100. Shah GD, Chapman PB. Adjuvant therapy of melanoma. *Cancer J.* 2007 May-Jun;13(3):217-22.
101. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, et al. Evidence-based and interdisciplinary consensus-based German guidelines: systemic medical

treatment of melanoma in the adjuvant and palliative setting. *Melanoma Res.* 2008 Apr;18(2):152-60.

102. Hofmann U, Szedlak M, Rittgen W, Jung EG, Schadendorf D. Primary staging and follow-up in melanoma patients--monocenter evaluation of methods, costs and patient survival. *Br J Cancer.* 2002 Jul 15;87(2):151-7.

103. Garbe C, Eigentler TK. Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006. *Melanoma Res.* 2007 Apr;17(2):117-27.

104. Garbe C, Radny P, Linse R, Dummer R, Gutzmer R, Ulrich J, et al. Adjuvant low-dose interferon α 2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. *Ann Oncol.* 2008 Jun;19(6):1195-201.

105. Burmeister BH, Mark Smithers B, Burmeister E, Baumann K, Davis S, Krawitz H, et al. A prospective phase II study of adjuvant postoperative radiation therapy following nodal surgery in malignant melanoma-Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) Study 96.06. *Radiother Oncol.* 2006 Nov;81(2):136-42.

106. Tomov T, Siegel R, Bembenek A. Long-term survival in stage IV melanoma after repetitive surgical therapy. *Onkologie.* 2008 May;31(5):259-61.

107. Rate WR, Solin LJ, Turrisi AT. Palliative radiotherapy for metastatic malignant melanoma: brain metastases, bone metastases, and spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988 Oct;15(4):859-64.

108. Gaudy-Marqueste C, Regis JM, Muracciole X, Laurans R, Richard MA, Bonerandi JJ, et al. Gamma-Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain metastases: a series of 106 patients without whole-brain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jul 1;65(3):809-16.

109. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2000 Jan;18(1):158-66.

110. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res.* 2000 Mar;19(1):21-34.

111. Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, Rosenberg SA. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am.* 2000 Feb;6 Suppl 1:S11-4.

112. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol.* 1999 Jul;17(7):2105-16.

113. Nashan D, Muller ML, Grabbe S, Wustlich S, Enk A. Systemic therapy of disseminated malignant melanoma: an evidence-based overview of the state-of-the-art in daily routine. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Nov;21(10):1305-18.
114. Lienard D, Eggermont AM, Koops HS, Kroon B, Towse G, Hiemstra S, et al. Isolated limb perfusion with tumour necrosis factor-alpha and melphalan with or without interferon-gamma for the treatment of in-transit melanoma metastases: a multicentre randomized phase II study. *Melanoma Res*. 1999 Oct;9(5):491-502.
115. Banaszynski M, Kolesar JM. Vemurafenib and ipilimumab: new agents for metastatic melanoma. *Am J Health Syst Pharm*. 2013 Jul 15;70(14):1205-10.
116. Das Thakur M, Stuart DD. The evolution of melanoma resistance reveals therapeutic opportunities. *Cancer Res*. 2013 Oct 15;73(20):6106-10.
117. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):711-23.
118. Delyon J, Mateus C, Lefeuvre D, Lanoy E, Zitvogel L, Chaput N, et al. Experience in daily practice with ipilimumab for the treatment of patients with metastatic melanoma: an early increase in lymphocyte and eosinophil counts is associated with improved survival. *Ann Oncol*. 2013 Jun;24(6):1697-703.
119. Jang S, Atkins MB. Treatment of BRAF-mutant melanoma: the role of vemurafenib and other therapies. *Clin Pharmacol Ther*. 2014 Jan;95(1):24-31.
120. Garbe C, Paul A, Kohler-Spath H, Ellwanger U, Stroebe W, Schwarz M, et al. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol*. 2003 Feb 1;21(3):520-9.
121. Competitividad MdEy. www.ine.es.
122. Extremadura Jd. DECRETO 238/2008, de 7 de noviembre. DOE [serial on the Internet]. 2008.
123. Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-57). Department of public health, Tohoku University of Medicine, Sendai, Japan. 1960.
124. Doll R, Payne P, Waterhouse J.A.H. eds. Cancer Incidence in Five Continents, Vol I. Union Internationale Contre le Cancer, Geneva. 1966.
125. <http://www.ine.es/>. Instituto Nacional de Estadística; 2014.
126. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol*. 2002 Apr;146 Suppl 61:1-6.
127. Cancer incidence in five continents. Volume VII. IARC Sci Publ. 1997(143):i-xxxiv, 1-1240.

128. Cancer incidence in five continents. Volume VIII. IARC Sci Publ. 2002(155):1-781.
129. Drolet BA, Connor MJ. Sunscreens and the prevention of ultraviolet radiation-induced skin cancer. *J Dermatol Surg Oncol.* 1992 Jul;18(7):571-6.
130. Florez A, Cruces M. Melanoma epidemic: true or false? *Int J Dermatol.* 2004 Jun;43(6):405-7.
131. Extremadura Gd. www.areasaludcaceres.es. 2014.
132. Ferlay J SI, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. 2013.
133. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1;136(5):E359-86.
134. Hoey SE, Devereux CE, Murray L, Catney D, Gavin A, Kumar S, et al. Skin cancer trends in Northern Ireland and consequences for provision of dermatology services. *Br J Dermatol.* 2007 Jun;156(6):1301-7.
135. de Vries E, van de Poll-Franse LV, Louwman WJ, de Gruijl FR, Coebergh JW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol.* 2005 Mar;152(3):481-8.
136. Goodwin RG, Holme SA, Roberts DL. Variations in registration of skin cancer in the United Kingdom. *Clin Exp Dermatol.* 2004 May;29(3):328-30.
137. Pollan M, Lopez-Abente G. Mortality trends in cutaneous malignant melanoma in Spain, 1967-1986. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1993 Nov-Dec;2(6):545-50.
138. Rios L, Nagore E, Lopez JL, Redondo P, Marti RM, Fernandez-de-Misa R, et al. Melanoma characteristics at diagnosis from the Spanish National Cutaneous Melanoma Registry: 15 years of experience. *Actas Dermosifiliogr.* 2013 Nov;104(9):789-99.
139. Nieto A, Ruiz-Ramos M, Abdel-Kader L, Conde M, Camacho F. Gender differences in rising trends in cutaneous malignant melanoma in Spain, 1975-98. *Br J Dermatol.* 2003 Jan;148(1):110-6.
140. Holme SA, Varma S, Chowdhury MM, Roberts DL. Audit of a melanoma screening day in the U.K.: clinical results, participant satisfaction and perceived value. *Br J Dermatol.* 2001 Nov;145(5):784-8.
141. Rodenas JM, Delgado-Rodriguez M, Herranz MT, Tercedor J, Serrano S. Sun exposure, pigmentary traits, and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study in a Mediterranean population. *Cancer Causes Control.* 1996 Mar;7(2):275-83.
142. Ocana-Riola R, Martinez-Garcia C, Serrano S, Buendia-Eisman A, Ruiz-Baena C, Canela-Soler J. Population-based study of cutaneous malignant melanoma in the Granada province (Spain), 1985-1992. *Eur J Epidemiol.* 2001;17(2):169-74.

143. Geller AC, Miller DR, Annas GD, Demierre MF, Gilchrest BA, Koh HK. Melanoma incidence and mortality among US whites, 1969-1999. *JAMA*. 2002 Oct 9;288(14):1719-20.
144. Bulliard JL, Cox B, Semenciw R. Trends by anatomic site in the incidence of cutaneous malignant melanoma in Canada, 1969-93. *Cancer Causes Control*. 1999 Oct;10(5):407-16.
145. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol*. 2009 Jan-Feb;27(1):3-9.
146. Baade PD, English DR, Youl PH, McPherson M, Elwood JM, Aitken JF. The relationship between melanoma thickness and time to diagnosis in a large population-based study. *Arch Dermatol*. 2006 Nov;142(11):1422-7.
147. Bono A, Tolomio E, Bartoli C, Carbone A, Tomatis S, Zurrada S, et al. Metamorphosis of melanoma. Trends in size and thickness of cutaneous melanoma over one decade at the Istituto Nazionale Tumori, Milan. *Tumori*. 2008 Jan-Feb;94(1):11-3.
148. Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Metzler G, Moehrle M, et al. Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 2008 Apr 15;112(8):1795-804.
149. Buettner PG, Leiter U, Eigentler TK, Garbe C. Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 years: An analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Cancer*. 2005 Feb 1;103(3):616-24.
150. Buendía Eisman A, Ortega del Olmo RM, Serrano Ortega S. ¿Han cambiado nuestros melanomas? *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 1997;88(1):13-8.
151. Clark WH, Jr., Elder DE, Van Horn M. The biologic forms of malignant melanoma. *Hum Pathol*. 1986 May;17(5):443-50.
152. Guerry Dt, Synnestvedt M, Elder DE, Schultz D. Lessons from tumor progression: the invasive radial growth phase of melanoma is common, incapable of metastasis, and indolent. *J Invest Dermatol*. 1993 Mar;100(3):342S-5S.
153. Schmid-Wendtner MH, Baumert J, Schmidt M, Plewig G, Volkenandt M, Holzel D. Prognostic index for cutaneous melanoma: an analysis after follow-up of 2715 patients. *Melanoma Res*. 2001 Dec;11(6):619-26.
154. Reeves ME, Delgado R, Busam KJ, Brady MS, Coit DG. Prediction of nonsentinel lymph node status in melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2003 Jan-Feb;10(1):27-31.
155. Ministerio de Agricultura AyMA. Agencia Estatal de Meteorología (AEMET). www.aemet.es. 2015.
156. Grupo A.I.R.E. (Universidad de Extremadura). Física de la Atmósfera, Clima y Radiación de Extremadura www.eweb.unex.es; 2012.
157. Lemus-Deschamps L, Makin JK. Fifty years of changes in UV Index and implications for skin cancer in Australia. *Int J Biometeorol*. 2012 Jul;56(4):727-35.

158. Gies P, Roy C, Javorniczky J, Henderson S, Lemus-Deschamps L, Driscoll C. Global Solar UV Index: Australian measurements, forecasts and comparison with the UK. *Photochem Photobiol.* 2004 Jan;79(1):32-9.
159. Rivas M, Rojas E, Calaf GM. Prediction of skin cancer occurrence by ultraviolet solar index. *Oncol Lett.* 2012 Apr 1;3(4):893-6.
160. McKenzie R, Bodeker G, Scott G, Slusser J, Lantz K. Geographical differences in erythemally-weighted UV measured at mid-latitude USDA sites. *Photochem Photobiol Sci.* 2006 Mar;5(3):343-52.
161. Liley JB, McKenzie RL. 2006. Where on earth has the highest UV? Lauder, New Zealand: National Institute of Water and Atmospheric Research (NIWA). <http://www.niwa.cri.nz/rc/atmos/uvconference/2006/papers>.
162. Epstein JH. Experimental models for primary melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1992 Jun;9(3):91-8.
163. González EF. Epidemiología del melanoma cutáneo del Hospital Universitario de Canarias. Valoración clínica y anatomopatológica.: Universidad de La Laguna (España); 2007.
164. Green A, MacLennan R, Youl P, Martin N. Site distribution of cutaneous melanoma in Queensland. *Int J Cancer.* 1993 Jan 21;53(2):232-6.
165. Gillgren P, Mansson-Brahme E, Frisell J, Johansson H, Larsson O, Ringborg U. Epidemiological characteristics of cutaneous malignant melanoma of the head and neck--a population-based study. *Acta Oncol.* 1999;38(8):1069-74.
166. Kroumpouzou G, Konstadoulakis MM, Cabral H, Karakousis CP. Risk of basal cell and squamous cell carcinoma in persons with prior cutaneous melanoma. *Dermatol Surg.* 2000 Jun;26(6):547-50.
167. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer.* 2005 Sep;41(14):2040-59.
168. 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 Jun 4;95(11):806-12.
169. Levi F, La Vecchia C, Randimbison L, Te VC, Erler G. Incidence of invasive cancers following cutaneous malignant melanoma. *Int J Cancer.* 1997 Sep 4;72(5):776-9.
170. Tucker MA, Goldstein AM. Melanoma etiology: where are we? *Oncogene.* 2003 May 19;22(20):3042-52.
171. Fears TR, Bird CC, Guerry Dt, Sagebiel RW, Gail MH, Elder DE, et al. Average midrange ultraviolet radiation flux and time outdoors predict melanoma risk. *Cancer Res.* 2002 Jul 15;62(14):3992-6.

172. Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B.* 2001 Oct;63(1-3):8-18.
173. Lea CS, Scotto JA, Buffler PA, Fine J, Barnhill RL, Berwick M. Ambient UVB and melanoma risk in the United States: a case-control analysis. *Ann Epidemiol.* 2007 Jun;17(6):447-53.
174. Hu S, Ma F, Collado-Mesa F, Kirsner RS. UV radiation, latitude, and melanoma in US Hispanics and blacks. *Arch Dermatol.* 2004 Jul;140(7):819-24.
175. Eide MJ, Weinstock MA. Association of UV index, latitude, and melanoma incidence in nonwhite populations--US Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, 1992 to 2001. *Arch Dermatol.* 2005 Apr;141(4):477-81.
176. Aceituno-Madera P, Buendia-Eisman A, Olmo FJ, Jimenez-Moleon JJ, Serrano-Ortega S. [Melanoma, altitude, and UV-B radiation]. *Actas Dermosifiliogr.* 2011 Apr;102(3):199-205.
177. Solomon CC, White E, Kristal AR, Vaughan T. Melanoma and lifetime UV radiation. *Cancer Causes Control.* 2004 Nov;15(9):893-902.
178. Parisi AV, Kimlin MG, Lester R, Turnbull D. Lower body anatomical distribution of solar ultraviolet radiation on the human form in standing and sitting postures. *J Photochem Photobiol B.* 2003 Jan;69(1):1-6.
179. Desmond RA, Soong SJ. Epidemiology of malignant melanoma. *Surg Clin North Am.* 2003 Feb;83(1):1-29.
180. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, Fine J, Kricger A, Eberle C, et al. Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Feb 2;97(3):195-9.
181. Gilchrist BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med.* 1999 Apr 29;340(17):1341-8.
182. Li F, R.S. Stolarski, P.A. Newman. Stratospheric ozone in the post-CFC era. *Atmos Chem Phys*, 9 (2009): 2207-2213.
183. M.I. Hegglin, T.G. Shepherd. Large climate induced changes in ultraviolet index and stratosphere to troposphere ozone flux. *Nature Geoscience*, 2 (2009): 687-691.
184. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24:4340-6.
185. Hodi, F. S., O'Day, S. J., McDermott, D. F. et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *The New England Journal of Medicine.* 2010; 363(8), 711–723.
186. Chapman, P. B., Hauschild, A., Robert, C. et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *New England Journal of Medicine.* 2011; 364(26), 2507-2516.

ÍNDICE DE TABLAS

Índice de Tablas

	Población total (miles)	Población masculina	Población femenina
Mundo	6773281	3414566	3358715
Regiones más desarrolladas	1230081	597346	632734
Regiones menos desarrolladas	5543200	2817219	2725980
África	987091	492135	494955
América latina y Caribe	576101	284592	291508
Europa	732430	352515	379915
Asia	4097667	2097629	2000037
Oceania	34937	17457	17479
Australia/Nueva Zelanda	25304	12563	12740
Europa Central y del este	293488	137707	155780
Europa del Norte	97918	47987	49930
Europa del Sur	153178	74964	78214
Europa del oeste	187845	91856	95989
Nueva Zelanda	4230	2088	2141
España	44486	21922	22563

Tabla 10: Población mundial (14)

	Total	0-14	15-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	>75	Cruda	TEE
Mundo	232130	0,0	1,0	2,8	4,0	5,7	7,4	10,3	13,7	16,5	24,7	3,3	3,0
Regiones más desarrolladas	191066	0,1	5,3	12,4	15,6	19,5	24,0	29,5	35,9	39,3	46,4	15,3	9,6
Regiones menos desarrolladas	41064	0,0	0,2	0,6	0,9	1,3	1,7	2,5	3,5	4,5	7,8	0,7	0,8
Africa	6632	0,0	0,2	0,6	1,2	2,2	2,7	4,7	5,9	7,1	7,9	0,6	1,1
América latina y Caribe	13731	0,1	0,7	2,3	3,1	3,9	4,9	6,5	9,0	13,2	19,4	2,3	2,2
Europa	100442	0,1	5,3	12,0	14,3	16,8	20,2	25,2	30,9	33,3	38,0	13,5	8,6
Asia	21830	0,0	0,1	0,4	0,5	0,8	1,1	1,6	2,2	2,7	5,2	0,5	0,5
Oceanía	14980	0,1	10,1	31,5	43,8	59,8	79,1	104,4	130,8	156,3	204,4	39,7	29,8
Australia/Nueva Zelanda	14738	0,2	14,4	39,7	52,9	70,8	92,0	118,0	145,9	172,8	216,3	53,8	35,1
Europa Central y del este	20465	0,1	2,2	5,5	7,2	9,5	12,3	15,4	18,2	19,2	21,5	7,0	4,5
Europa del Norte	23311	0,1	8,8	20,2	24,1	28,7	34,6	42,5	51,0	58,6	72,4	23,2	14,6
Europa del Sur	19247	0,2	6,6	12,2	14,1	16,0	18,1	20,9	23,1	24,7	26,2	12,2	8,1
Europa del oeste	37419	0,2	8,3	16,5	19,1	23,3	28,1	34,4	41,0	46,1	50,2	19,7	12,1
Nueva Zelanda	2473	0,2	11,8	37,9	52,9	73,2	97,4	127,0	158,2	188,4	240,1	55,4	35,8
España	5004	0,3	4,6	9,1	11,3	13,6	16,3	19,2	22,2	25,1	29,1	10,7	6,9

Tabla I I: Incidencia cruda y estandarizada de melanoma cutáneo en el mundo (I4)

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Hombres	205.848	206.089	206185	206744	206593	205481	205949	205638	206358	206573
Mujeres	204.394	204.673	205205	205836	206306	206050	206549	207995	208725	208873
Total	410.242	410.762	411390	412580	412899	411531	412498	413633	415083	415446

Tabla I2: Población para la provincia de Cáceres

E d a d (años)	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	>85	Total
HOMBRES	4304	4542	4668	5386	6208	6615	7114	7456	7871	8088	7483	5834	4733	4311	3981	4171	2796	2026	97587
MUJERES	3956	4328	4395	5087	5799	6237	6978	7353	7812	7988	7169	5581	4953	4906	4709	5677	4461	4067	101456
Total	8260	8870	9063	10473	12007	12852	14092	14809	15683	16076	14652	11415	9686	9217	8690	9848	7257	6093	199043

Tabla I3: Población del ASC

Año	Población	TIA
2002	410.242	2.92
2003	410.762	5.35
2004	411.390	3.64
2005	412.580	3.39
2006	412.899	3.87
2007	411.531	5.34
2008	412.498	5.09
2009	413.633	10.39
2010	415.083	8.91
2011	415.446	11.55

Tabla 14: Tasa de incidencia anual para el melanoma cutáneo para la provincia de Cáceres

Año	Población femenina	TIA mujeres	Población masculina	TIA hombres
2002	204.394	4.4	205.848	1.45
2003	204.673	6.84	206.089	3.88
2004	205.205	3.411	206.185	3.88
2005	205.836	3.887	206.744	2.90
2006	206.306	6.301	206.593	1.45
2007	206.050	5.824	205.481	4.86
2008	206.549	6.294	205.949	3.88
2009	207.995	10.577	205.638	10.21
2010	208.725	7.666	206.358	10.17
2011	208.873	14.363	206.573	8.71

Tabla 15: Tasa de incidencia ajustada para el melanoma cutáneo por sexos, provincia de Cáceres

COMARCA	Población	Tasa de Incidencia anual (TIA) comarcal*
Sierra de Gata	22 500	2.2
Tierras de Granadilla y trasierra	10612	4.7
Valle de Ambroz	8002	4.9
Valle del Jerte	11 267	6.2
Campo Arañuelo	37 644	6.1
Valencia de Alcántara	15826	0.63
Malpartida de Plasencia y Riberas del tajo (Monfragüe)	10057	6.9
Tierras de Trujillo	27 152	9.5
Las Hurdes	7276	8.2
Vegas de Alagón	38 718	5.6
Plasencia (+-Trasierra)	42047	4.75
La Vera	25608	5
Los Ibores y Jara extremeña	10054	10.9
Tajo-Salor	31 437	3.4
Tierras de Cáceres	118338	4.8
Sierra de Montánchez y Río Tamuja	20044	3.99
Las Villuercas	8721	4.58

Tabla 16: Tasa de incidencia anual para las comarcas de la provincia de Cáceres

*Consideramos población en riesgo a la población residente comarcal aproximada mantenida estable durante 10 años.

Grupo de edad	Población estándar mundial	TIA	HOMBRES	MUJERES	Casos esperados TOTAL 07-11	HOMBRES	MUJERES
0-4	12000	0	0	0	0	0	0
5-9	10000	2,2548E-05	4,4033E-05	0	0,22547914	0,44033465	0
10-14	9000	0	0	0	0	0	0
15-19	9000	0	0	0	0	0	0
20-24	8000	4,9971E-05	6,4433E-05	3,4489E-05	0,3997668	0,51546392	0,27590964
25-29	8000	3,1124E-05	0	6,4133E-05	0,24898848	0	0,51306718
30-34	6000	0,00012773	0,0001968	5,7323E-05	0,76639228	1,18077031	0,34393809
35-39	6000	6,7527E-05	0	0,000136	0,40515902	0	0,81599347
40-44	6000	8,9269E-05	7,6229E-05	0,00010241	0,53561181	0,45737517	0,61443932
45-49	6000	7,4645E-05	7,4184E-05	7,5113E-05	0,44787261	0,44510386	0,45067601
50-54	5000	8,19E-05	5,3454E-05	0,00011159	0,40950041	0,26727248	0,55795787
55-59	4000	0,00012265	0,00013713	0,00010751	0,49058257	0,54850874	0,43003046
60-64	4000	0,00010324	8,4513E-05	0,00012114	0,41296717	0,33805198	0,48455482
65-69	3000	0,00019529	0,00013918	0,0002446	0,58587393	0,41753653	0,73379535
70-74	2000	0,00027618	0,00040191	0,00016989	0,55235903	0,80381814	0,3397749
75-79	1000	0,00034525	0,0003836	0,00031707	0,34524777	0,38360105	0,31706887
80-84	500	0,0002756	0,00014306	0,00035866	0,13779799	0,07153076	0,17933199
85+	500	0,0002626	0,00019743	0,00029506	0,13129821	0,09871668	0,14752889
Total	100000	0,00010751	9,6324E-05	0,00011828	6,09489722	5,96808428	6,20406688

Tabla 17: Tasa de incidencia ajustada a la edad (estandarizada) para el melanoma cutáneo, para el Area de Salud de Cáceres, por sexos.

	Cabeza y Cuello	Tronco	Miembros superiores	Partes acras de miembros superiores (palmas, lechos subungueales)	Miembros inferiores	Partes acras de miembros inferiores (plantas, lechos subungueales)	TOTAL
Hombres							
N	30	37	11	1	9	4	92
%	32.6	40.2	12	1.1	9.8	4.3	100
Mujeres							
N	56	21	11	1	31	10	130
%	43.1	16.2	8.5	0.8	23.8	7.7	100
Total							
N	86	58	22	2	40	14	222
%	38.7	26.1	9.9	0.9	18	6.3	100

Tabla 18: Distribución por sexos de la localización anatómica del melanoma

	N	%	N	%	N Total	%
	hombres		mujeres			
Melanoma de extensión superficial	28	26,4	44	30,1	72	28,5
Melanoma nodular	21	19,8	14	9,6	35	13,8
Melanoma del léntigo maligno	9	8,5	26	17,8	35	13,8
Melanoma lentiginoso acral	2	1,9	4	2,7	6	2,4
Melanoma desmoplásico	2	1,9	2	1,4	4	1,6
Melanoma Spitzoide	3	2,8	1	,7	4	1,6
Melanoma amelanótico	1	,9	3	2,1	4	1,6
Melanoma nevoide	1	,9	1	,7	2	,8
Melanoma verrucoso	1	,9			1	,4
Sin registro	38	35,8	51	34,9	90	35,6
Total	106	100,0	146	100,0	253	100,0

Tabla 19: Subtipo tipo histológico del melanoma, por sexos

	N Hombres	%	N Mujeres	%	N total	%
Radial ausente	77	72,6	95	65,1	173	68,4
Radial presente	9	8,5	25	17,1	34	13,4
Radial extensión superficial	10	9,4	16	11	26	10,3
Radial léntigo maligno	7	6,6	8	5,5	15	5,9
Radial lentiginoso acral	3	2,8	2	1,4	5	1,9
Total	106,0	100,0	146	100,0	253	100,0

Tabla 20: Distribución del patrón de crecimiento radial tumoral por sexos

	N Hombres	%	N Mujeres	%	N Total	%
Vertical presente	9	22,5	7	14,3	16	18,0
Vertical epiteliolide	23	57,5	25	51,0	48	53,9
Vertical fusiforme	3	7,5	7	14,3	10	11,2
Vertical mixto	5	12,5	10	20,4	15	16,9
Total	40	100,0	49	100,0	89	100,0

Tabla 21: Distribución del patrón crecimiento tumoral vertical por sexos

	N Hombres	%	N Mujeres	%	N Total	%
Peritumoral Leve	14	13,2	11	7,5	25	9,9
Peritumoral Moderada	7	6,6	8	5,5	15	5,9
Peritumoral Intensa	5	4,7	2	1,4	7	2,8
Intratumoral Leve	3	2,8	5	3,4	8	3,2
Intratumoral intensa			1	,7	1	,4
Peritumoral Presente	12	11,3	18	12,3	30	11,9
Intratumoral Presente	1	,9	2	1,4	3	1,2
Ausente	8	7,5	7	4,8	15	5,9
Sin registro	56	52,8	90	61,6	147	58,1
Total	106	100,0	144	100	251	100

Tabla 22: Proporción de respuesta linfoide tumoral del melanoma cutáneo

	N Hombres	%	N Mujeres	%	N Total	%
Presente	6	5,7	6	4,1	12	4,7
Ausente	30	28,3	36	24,7	66	26,1
Sin registro	70	66,0	104	71,2	175	69,2
Total	106	100,0	146	100,0	253	100,0

Tabla 23: Clasificación de los signos de regresión del tumor

	N Hombres	%	N Mujeres	%	N Total	%
I	14	14,9	28	21,9	42	18,9
II	20	21,3	28	21,9	48	21,6
III	23	24,5	24	18,8	47	21,2
IV	30	31,9	31	24,2	61	27,5
V	7	7,4	17	13,3	24	10,8
Total	94	100,0	128	100,0	222	100,0

Tabla 24: Distribución del índice de Clark

	N Hombres	%	N Mujeres	%	N Total	%
<= 1,00	31	38,3	42	42,0	73	40,3
1,01 - 2,00	20	24,7	24	24,0	44	24,3
2,01 - 4,00	12	14,8	17	17,0	29	16,0
4,01+	18	22,2	17	17,0	35	19,3
Total	81	100,0	100	100,0	181	100,0

Tabla 25: Distribución del espesor micrométrico de Breslow

	N Hombres	%	N Mujeres	%	N Total	%
Presente	22	20,8	23	15,8	45	17,8
Ausente	35	33,0	36	24,7	71	28,1
Sin registro	49	46,2	87	59,6	137	54,2
Total	106	100,0	146	100,0	253	100,0

Tabla 26: Ulceración de las muestras tumorales

	N Hombres	%	N Mujeres	%	N Total	%
Menos de 1 mitosis/mm2	7	6,6	2	1,4	9	3,6
Más de 1 mitosis/mm2	3	2,8	8	5,5	11	4,3
Sin registro	96	90,6	136	93,2	233	92,1
Total	106	100,0	146	100,0	253	100,0

Tabla 27: Índice mitótico

	N Hombres	%	N Mujeres	%	N Total	%
Presente	5	4,7	7	4,8	12	4,7
Ausente	41	38,7	43	29,5	84	33,2
Sin registro	60	56,6	96	65,8	157	62,1
Total	106	100,0	146	100,0	253	100,0

Tabla 28: Invasión vascular

	N Hombres	%	N Mujeres	%	N Total	%
Presente	3	2,8	1	,7	4	1,6
Ausente	25	23,6	28	19,2	53	20,9
Sin registro	78	73,6	117	80,1	196	77,5
Total	106	100,0	146	100,0	253	100,0

Tabla 29: Invasión perineural

	N Hombres	%	N Mujeres	%	N Total	%
Presente	4	3,8	2	1,4	6	2,4
Ausente	32	30,2	35	24,0	67	26,5
Sin registro	70	66,0	109	74,7	180	71,1
Total	106	100,0	146	100,0	253	100,0

Tabla 30: Presencia de lesiones satélites

	N Hombres	%	N Mujeres	%	N Total	%
Libres	68	64,2	101	69,7	169	67,1
Afectos	18	17,0	24	16,6	42	16,7
Sin registro	20	18,9	20	13,8	41	16,3
Total	106	100,0	145	100,0	252	100,0

Tabla 31: Situación de los márgenes quirúrgicos

	Frecuencia GC extirpados total	%	Frecuencia GC positivos	%
0	3	4,5	52	77,6
1	23	34,3	13	19,4
2	27	40,3	2	3,0
3	10	14,9		
4	1	1,5		
5	2	3,0		
6	1	1,5		
Total	67	100,0	67	100,0

Tabla 32: Número de ganglios centinela extirpados y positivos

	N Hombres	%	N Mujeres	%	N Total	%
Negativo	26	24,5	24	16,4	50	19,8
Positivo	9	8,5	5	3,4	14	5,5
Indeterminado o nulo	1	,9	2	1,4	3	1,2
Sin registro	70	66,1	115	78,8	186	73,5
Total	106	100,0	146	100,0	253	100,0

Tabla 33: Resultado histopatológico de infiltración neoplásica de la muestra de BSGC

	N Hombres	%	N Mujeres	%	N Total	%
Cabeza y cuello	6	5,7	6	4,1	12	4,7
Axilar	13	12,3	5	3,4	18	7,1
Inguinal	6	5,7	14	9,6	20	7,9
Sin registro	81	76,4	121	82,9	203	80,2
Total	106	100,0	146	100,0	253	100,0

Tabla 34: Localización anatómica del GC

	N Hombres	%	N Mujeres	%	N Total	%
Negativa	8	7,5	9	6,2	17	6,7
Positiva	9	8,5	7	4,8	16	6,3
Sin registro	89	84,0	130	89,0	220	87,0
Total	106	100,0	146	100,0	253	100,0

Tabla 35: Resultado histopatológico de infiltración neoplásica de la muestra de linfadenectomía

	N Hombres	%	N Mujeres	%	N Total	%
4			1	7,1	1	3,4
5			2	14,3	2	6,9
6	2	13,3			2	6,9
7			1	7,1	1	3,4
8	1	6,7	3	21,4	4	13,8
9	3	20,0	1	7,1	4	13,8
10	1	6,7			1	3,4
12	1	6,7			1	3,4
13			1	7,1	1	3,4
15			1	7,1	1	3,4
16			2	14,3	2	6,9
17	1	6,7			1	3,4
18	1	6,7			1	3,4
19	1	6,7			1	3,4
20	1	6,7			1	3,4
21	1	6,7			1	3,4
23			1	7,1	1	3,4
25	1	6,7			1	3,4
26	1	6,7			1	3,4
48			1	7,1	1	3,4
Total	15	100,0	14	100,0	29	100,0

Tabla 36: Número de ganglios extirpados en la linfadenectomía

	N Hombres	%	N Mujeres	%	N Total	%
0	8	53,3	8	57,1	16	55,2
1	3	20,0	1	7,1	3	10,3
2	2	13,3	2	14,3	3	10,3
3	1	6,7	2	14,3	3	10,3
4	1	6,7	1	7,1	3	10,3
5					1	3,4
Total	15	100,0	14	100	29	100,0

Tabla 37: Número de ganglios positivos en la linfadenectomía

	N Hombres	%	N Mujeres	%	N Total	%
Cervical	3	2,8	4	2,7	7	2,8
Axilar	5	4,7	2	1,4	7	2,8
Inguinal	4	3,8	5	3,4	9	3,6
Sin registro	94	88,7	135	92,5	230	90,9
Total	106	100,0	146	100,0	253	100,0

Tabla 38: Localización anatómica de la linfadenectomía

	N	%	N Mujeres	%	N Total	%
Hombres						
Cutánea o subcutánea	7	6,4	6	4,1	13	5,1
Ganglio linfático	10	9,2	12	8,3	22	8,8
Pulmón	4	3			4	1,6
Hígado	2	1	1	0,7	3	1,2
Hueso	1	,9	1	0,7	2	,8
Cerebro	1	0,9	1	0,7	1	,4
Sin registro	83	76,8	125	85,6	208	82,2
Total	108	100,0	146	100,0	253	100,0

Tabla 39: Localización anatómica de las metástasis a distancia

	N Hombres	%	N Mujeres	%	N Total	%
TIS	14	13,2	26	17,8	40	15,8
I	45	42,5	59	40,4	104	41,1
II	15	14,2	25	17,1	40	15,8
III	7	6,6	6	4,1	13	5,1
IV	23	21,6	19	13,0	42	16,6
Sin registro	3	2,8	11	7,5	14	5,5
Total	106	100,0	146	100,0	253	100,0

Tabla 40: Distribución del estadiaje según la AJCC 2009

	N Hombres		%		N Mujeres		%		N Total		%	
Queratosis actínica	5	4,5	10	6,3	15	5,5						
Carcinoma espinocelular	4	3,6	8	5	12	4,4						
Carcinoma basocelular	6	5,4	9	5,6	15	5,5						
Léntigo maligno	3	2,7	8	5	12	4,4						
Nevus displásico	8	7,2	11	6,9	19	7						
Sin registro	85	76,5	112	70,8	197	73,2						
Total	111	100,0	158		269	100,0						

Tabla 41: Lesiones actínicas coexistentes

	UVI medio estival			UVI acumulado media anual				UVI acumulado medio J-JL-AG			
	Media	Máximo	Mínimo	Media	DE	Mediana	Rango	Media	DE	Mediana	Ran
Almería	9,2	10	8,4	70,8	1,3	70,5	3,2	27,7	0,57	27,7	1,4
Badajoz	8,9	10,1	7,8	65,1	2	64,4	6,6	26,7	1	26,2	3,2
Barcelona	8,2	8,8	7	56,6	2,9	56	6,9	24,3	0,7	24,2	1,8
Cáceres	9,5	10,6	8,6	67,4	2,4	68,4	4,5	28,4	0,9	28,7	2
Cádiz	9,3	10	8,1	71,8	-	71,8	-	28	0,6	28,1	1,2
Ciudad Real	9,2	10,5	8,4	67,9	4	66,2	12,9	27,7	1,2	27,3	3,2
Córdoba	8,8	10,4	6,9	-	-	-	-	26,4	2,2	26	5,4
Coruña	7,2	8,2	6,4	50,4	1,5	50,3	4,8	21,6	0,6	21,7	1,9
Granada	9,5	10,4	8,4	71,3	2,1	70,7	6,2	28,7	1,2	28,8	3,4
Huelva	8,8	9,9	6,8	68,6	1,9	69,7	3,5	26,5	1,9	27,3	5,9
León	8,8	9,6	8	61,2	2	62,2	4,1	26,3	0,6	26,3	1,5
Madrid	8,9	10,1	7,8	62,5	2,5	62,6	8,1	26,5	1,1	26,3	3,8
Málaga	8,5	9,8	6,6	66,7	4,1	66,9	10,5	25,3	2,1	25,5	6,5
Murcia	8,5	9,3	7,5	62,9	1,5	62,6	5,2	25,5	0,8	25,3	2,5
Palma de Mallorca	8,3	9,4	6,4	59,6	4,4	59,5	11,9	24,7	1,9	25	5,4
Las Palmas de GC	10	11,1	9,4	92,3	3,5	93	9,1	30,2	1,2	30,2	3,3
Salamanca	8,7	9,9	6,7	59	-	59	-	25,5	0,9	25,5	1,3
Santander	7	8,2	5,5	49,5	2,3	49,3	7,5	20,9	1,4	21,2	4,5
San Sebastián	6,9	8,3	5,6	48,4	2	48,6	4,7	20,8	1	20,9	2,8
Santa Cruz de Tenerife	11,4	11,7	10,5	95,6	0,2	95,6	0,3	33,5	0,5	33,7	1
Izania (Tenerife)	13,3	14,3	11,6	118,3	3,7	116,8	8,2	40,1	1,2	39,7	3,1
Tarragona	8,2	8,9	7,1	58,5	2,8	57,4	7,3	24,9	0,9	24,9	2,3
Valencia	8,5	9,3	7,9	61,3	1,8	60,3	4,4	25,5	0,5	25,3	1,1
Valladolid	8,8	10,1	7,2	63,6	2,3	63,7	4,9	27,7	0,6	27,8	1,5
Zaragoza	8,2	9,3	7,2	58,8	2,8	59,3	6,6	25,1	0,9	25,4	2,2

Tabla 42: Distribución del UVI por provincias españolas

	UVI medio estival		UVI acumulado media anual	UVI acumulado medio J-JL-AG
	Media	Máximo	Media	Media
Cáceres	7,6	12,3	53,1	22,9
Plasencia	7,1	10,3	51,3	21,4
Sierra de la Covatilla	7,8	12,2	57	23,4

Tabla 43: UVI medio en la provincia de Cáceres

<u>Años 2002-2011</u>	Cáceres			Plasencia			Sierra de la Covatilla		
	Junio	Julio	Agosto	Junio	Julio	Agosto	Junio	Julio	Agosto
Media	7.6	8.3	7	6.9	7.6	6.9	6.6	8.5	8.3
Mediana	8.4	8.7	7.3	7.5	7.6	7.3	7.5	9.7	8.9
Máximo	12.3	9.7	9.1	10.3	9.3	10.3	12.6	11.6	10.5
UVI acumulado medio anual	53.1			51.3			57		
UVI acumulado medio estival (J-JL-AG)	22.9			21.4			23.4		

Tabla 44: Distribución del UVI en la provincia de Cáceres

