

EPIDEMIOLOGÍA DEL MELANOMA CUTÁNEO

EPIDEMIOLOGY OF CUTANEOUS MELANOMA

R M C LEITNER*

SUMMARY During the last decades there was an increase of incidence of cutaneous melanoma in Caucasian population worldwide, but this tumor can affect any ethnic group. Nowadays, the intermittent solar exposition is a well known predisposing factor. The incidence in Auckland, New Zealand, is the highest in the world. In Europe and in the USA, the incidence and mortality rates decreased until the 80's when it stabilized. Regarding the age of appearance, the incidence increases starting at 20 years of age in patients with more than 200 nevi and without history of sun protection in childhood. There was also an increase in the incidence in adults (>60 y-o). The distribution by sex in USA and Argentina is more frequent in males and in Europe in females.

KEY WORDS: demography, cutaneous melanoma, ozone, UVB radiation.

Rev Argent Dermatol 2006; 87: 86-97.

INTRODUCCIÓN

En la presente comunicación se desea realizar una actualización de la epidemiología del melanoma cutáneo.

Durante las décadas pasadas, hubo un aumento mundial de la incidencia del melanoma cutáneo en la población caucásica del mundo^{1,2} y en EEUU³. El cáncer de piel es el más común en la población de EEUU y se registran más de un millón de casos nuevos por año. Se manifiesta preferentemente en personas de piel clara con mayor sensibilidad al sol, pero puede ocurrir en cualquier otro grupo étnico⁴.

La incidencia de melanoma invasivo en Auckland, Nueva Zelanda, es la mayor en el mundo. Las cifras más bajas se dan en las poblaciones asiáticas: China, India, Japón y Singapur⁵. Es el cáncer más común entre los 20 y 29 años en las mujeres, en los EEUU⁶. El cáncer cutáneo no melanoma (carcinoma basocelular y espinocelular) es 25 veces más frecuente que el melanoma, pero es menor la posibilidad de morir por él⁷.

La observación de los efectos del sol en series de personas que han nacido en el mismo año, sostiene la idea que es real el aumento de la incidencia del melanoma cutáneo por la exposición solar reiterada y no el resultado del diagnóstico temprano (cambios en la clasificación del melanoma cutáneo y en los criterios histopatológicos o técnicas de registro mejoradas). Además se detectó aumento de todos los estadios de melanoma⁸.

DESARROLLO

El número de casos de melanoma ha aumentado más rápido que algún otro tipo de cáncer^{5,9}. El incremento anual de la incidencia varía según las poblaciones, pero en general es de 3 a 7% por año para las personas caucásicas. Se duplica la incidencia de melanoma cada 10 a 20 años¹⁰.

* Médica Asistente del Hospital Alemán. Ex Residente de la Primera Cátedra de Dermatología del Hospital José M. Ramos Mejía. Docente Adscripta de la Universidad de Buenos Aires.
e-mail: leitnerrita@yahoo.com.ar

La incidencia de melanoma invasor en Auckland, Nueva Zelanda es la más alta en el mundo^{11,12}.

La susceptibilidad genética al cáncer de piel es alta, ya que provienen de migraciones de personas de origen celta¹². Las incidencias más bajas se han registrado en las poblaciones asiáticas de China, India y Singapur⁵.

En Australia el melanoma cutáneo es el cuarto cáncer más común en hombres, después del de próstata, intestino y pulmón. En las mujeres es el tercero en frecuencia, después del cáncer de mama y de intestino. En el período 1.980-1.987 la incidencia de melanoma fue de 55.8 por 100.000 para los hombres y 42.9 para las mujeres. La incidencia de melanoma ha decrecido en mujeres jóvenes desde los años 1980, pero ha aumentado en los mayores¹⁰. Hasta hace pocos años Australia poseía la incidencia más alta en melanoma, localizándose el mayor número de casos en Queensland. Hay una variación de los datos en la actualidad, con el mayor número de casos en Auckland, grupo de islas al Sur de Nueva Zelanda, a una latitud de 37° S. Los datos corresponden al Auckland Melanoma Unit (AMU). Se consideraron 525 casos de melanoma invasor. La edad media para el diagnóstico fue de 59 años para el hombre y 54 para la mujer. El sitio del cuerpo que mayor compromiso registró fue el tronco, seguido de los miembros inferiores y superiores, cabeza y cuello. El número de casos de cabeza y cuello era bajo, hasta la sexta década en la que aumentan rápidamente. Auckland tiene una población multiétnica. La población no caucásica tiene mayor riesgo de padecer melanoma.

Los melanomas extensivos superficiales de Auckland duplican los de Australia. Jones Wo y colaboradores manifiestan que con la depleción local de ozono y el tiempo que media entre la exposición y la aparición del melanoma, éste seguirá en aumento en el próximo siglo⁹. La pérdida del ozono de la estratósfera ha sido comunicada desde 1.970, siendo mayor en el hemisferio sur. Las mediciones desde tierra o por satélite muestran una progresión durante las décadas de 1.980 y 1.990. La pérdida mundial de ozono, se calcula que se mantendrá o empeorará hasta el año 2.040¹³.

En un estudio en el que se tuvieron en cuenta 41.331 pacientes de Nueva Zelanda y Canadá, se observó una alta incidencia de melanoma en los pabellones auriculares en los hombres y en las mujeres⁵. La mortalidad asociada a melanoma se incrementó entre 1.940 y 1.990 en muchas partes del mundo. Las mayores cifras se encuentran en Australia y Nueva Zelanda.

La historia individual de migración fue usada para calcular los años de residencia en Australia y su historia de residencia, fue para horas de exposición solar en aquel lugar. Lo anterior muestra una "asociación positiva fuerte" para cada tipo de melanoma, especialmente con el extensivo superficial y el lentigo maligno. El daño actínico y la historia de cáncer de piel muestran una asociación positiva con los tres tipos de melanoma. El riesgo de melanoma aumenta con la cantidad total de exposición solar, característica del lugar de residencia, como está demostrado en los diferentes países de todo el mundo¹².

En Europa, la incidencia y mortalidad se analizó a partir del EUROCIM, que contiene datos de 165 registros de cáncer; las mujeres presentan mayor incidencia⁵. La tendencia a través del tiempo de la incidencia y mortalidad en los últimos 50 años, fue creciente en todos los países europeos hasta la década de los ochenta. Después de este período ocurrió una estabilización⁹ en el norte y oeste europeo, aunque en el sur y el este siguen en aumento¹⁴.

En España la mortalidad en las mujeres continúa elevándose desde 1.975, mientras que los hombres presentan una meseta entre 1.995-1.998.

En un estudio de 19.351 casos realizado en la Ex República Democrática Alemana desde 1.961 a 1.989, se observó un aumento de melanomas de labios, cara y cuero cabelludo, como así también un descenso de la incidencia de los melanomas de párpados, por el uso de anteojos de sol⁸. El aumento de los melanomas de la extremidad cefálica se debe a la acumulación crónica de radiación ultravioleta, más que a la exposición solar intermitente⁸. La comparación con las incidencias promedio por edades en Europa muestran, según el Registro de Cáncer de Suiza y el Registro de Tirol (Austria), una in-

cidencia para melanoma cutáneo mucho más alta que otros países del centro de Europa. Esto se debería a un aumento de la radiación ultravioleta relacionado con la altitud¹⁴.

En los afroamericanos la primera consulta suele ser tardía, con pronóstico y sobrevida entonces más pobre. La consulta tardía se observa también en otros cánceres: mama, colon, próstata, útero y cánceres de la cavidad oral. La primera consulta se realiza en estadio III ó IV de la enfermedad, en el 32.1% de los afroamericanos. Estos tienen una proporción de melanoma de aproximadamente 1:16 en relación a la raza blanca, por la protección que brinda la melanina. En la raza blanca la primera consulta se realiza en el estadio I en el 60.4% de los pacientes. Los afroamericanos presentan melanoma de pie en el 38.9% (en otra serie el 60%); su contrapartida blanca sólo en el 2.4%.; presentan melanoma del tronco en el 7% y los blancos lo hacen en el 35% de los casos. El 90% de los melanomas de la raza blanca se observan en zonas expuestas; el 67% de los melanomas de la gente de color en zonas no expuestas, lechos ungueales, pies y mucosas. La sobrevida a los 5 años es, en los afroamericanos, de 58.8% y en los blancos de 84.8%. Se observó que los primeros consultan sólo cuando la lesión es sintomática, lo que ensombrece el pronóstico^{15,16}.

Entre los afroamericanos existe una igual incidencia por sexo. La característica pigmentación de su piel puede dificultar el diagnóstico. Existen máculas pigmentadas en los pliegues palmares y plantares en el 60% de los adultos afroamericanos. Estas pueden medir de 2 mm a varios centímetros de diámetro. El melanoma acrolentiginoso se desarrolla en lesiones asimétricas, de bordes y colores irregulares mayores de 6 mm de diámetro. Una melanoniquia que en general comprende el pulgar y/o el dedo índice, puede ser en general difícil de distinguir. Las claves que apuntan a malignidad son lesiones solitarias, particularmente del pulgar y el dedo mayor superiores a 3 mm, de color marrón o negro oscuro, de rápido crecimiento y signo de Hutchinson. Sobre 251 afroamericanos vistos en Louisiana, el promedio de nevos fue de 8.3%; el 24.7% estaba ubicado en las palmas y el 22.3% en las plantas. Además tenían ubi-

cación preponderantemente acral. Los melanomas de los afroamericanos eran acrolentiginosos, ubicados en palmas y plantas, en región subungueal y mucosas¹⁷.

Según datos del Registro de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales, el melanoma fue la malignidad que más rápidamente se incrementó en ambos sexos en EEUU durante 1.973-1.997. En este período la incidencia de melanoma ajustada por edad y expresada por el número de casos (100.000 personas) fue la que más aumentó¹⁰. Los hombres blancos incrementaron su incidencia desde 1.973 a 1.998 de 5.2 a 18.3 en 100.000.

Los EEUU muestra una mortalidad para el sexo masculino que se encuentra en el sexto lugar en el mundo. La mortalidad por melanoma en el mundo se incrementa más lentamente que la incidencia⁵.

En los EEUU hubo un gran incremento de la incidencia desde 1.970 hasta 1.990, pero ésta comienza a mantenerse para los nacidos después de 1.945⁵.

La explicación más aceptada de la mencionada estabilización es la detección precoz, la mayor frecuencia de excisión de lesiones pigmentadas y el mayor conocimiento del daño de la exposición solar¹⁴.

El riesgo para desarrollar melanoma en una persona blanca en los EEUU es de 1 en 74 personas⁴. Según el Registro de Resultados Finales, Epidemiología y Vigilancia: entre los años 1.973 y 1.998 se determinó que el 24% de todos los melanomas de la raza blanca eran "in situ"; los melanomas localizados comprendían el 61%. Existe un aumento de diagnóstico de melanomas in situ; la proporción se incrementó de 3.6% en 1.973 a 35.3% en 1998. En los tumores localizados fue de 55.3% en 1973, luego aumentó a 66.0% en 1986 y descendió a 53% en 1.998. Las áreas de la costa y sur de EEUU son las de mayor incidencia. Un 11.7 / 100.000 de los melanomas invasores diagnosticados eran menores a 1 mm de espesor. Un 4.6 / 100.000 tenían entre 1 y 3 mm⁵. Las mujeres tienden a presentar melanomas de menor espesor. El espesor tumoral también descendió desde 1.980 a 1.992 en Francia. En Italia casi la totalidad de los melanomas se observaron en mayores de 30 años⁵. Un pequeño aumento es evidente en la raza negra y otras razas para los me-

lanomas "in situ". La proporción de los melanomas in situ aumentó más que la de los melanomas invasores. La similar relación entre mujeres y varones sugiere que más casos de melanoma in situ, son diagnosticados porque éste crecería más lentamente que los cánceres que han penetrado la membrana basal⁵. Luego de haber tenido un melanoma la posibilidad de "tener otro" es 10 veces mayor que en una persona que nunca lo padeció. El mayor riesgo se da en los dos primeros años que siguen al diagnóstico⁶.

En el año 2.004 se realizó un estudio en Miami, en el que se verificó la acción de los rayos ultravioletas en hispanicos y en personas de raza negra en los EEUU. La incidencia de melanoma es mayor entre los blancos, lo que confirma el efecto protector de la melanina. La variación en la incidencia de melanoma entre hispanicos y la población negra, en relación con la exposición a los rayos ultravioletas y la latitud, sugiere además que el riesgo es modificado por factores de comportamiento, exposiciones del ambiente desconocidas, factores socioeconómicos y características constitutivas. Los hispanicos y negros pueden tener un alto nivel de exposición crónica al sol debido a sus ocupaciones. Muchos estudios han hallado que la exposición solar crónica, paradójicamente disminuye el riesgo de melanoma. La incidencia de melanoma en ambos se incrementa con el aumento anual del índice de UV o la baja latitud de residencia. Esto sugiere que la exposición a los UV puede tener un rol mayor de lo que se creía, en el desarrollo del melanoma en la población pigmentada. Mientras que la asociación entre melanoma y rayos ultravioletas fue vista en blancos, negros e hispanicos, ésta alcanza una significación estadística en los hombres negros en el estudio realizado por Hu y colaboradores. Otro dato interesante es que la mortalidad por melanoma en hombres, es paralela al incremento de exposición en la superficie terrestre¹⁸.

La incidencia de melanoma en los hispanicos es de 3.1 en 100.000 personas. Los factores de riesgo para una sobrevida disminuida en pacientes con melanoma, incluyen una edad avanzada, bajo nivel socioeconómico, raza no blanca, melanoma acrolentiginoso,

estadio avanzado y sexo masculino. El pronóstico pobre de los hispanicos se atribuye a un índice mayor de melanoma acrolentiginoso (ALM) en la planta de los pies, lechos ungueales y membranas mucosas como las personas de piel más oscura. Según el Registro Nacional de Melanoma de Miami, los hispanicos tienen mayor porcentaje de melanomas en el tronco, brazo, pierna y cadera y no ALM, aunque se presentan a consultar en igual estadio que los no hispanicos. La actitud frente a la enfermedad difiere según el lugar donde habitan las personas y sobre todo de su educación⁴.

Las personas con moderada o alta pigmentación de la piel presentan un bajo riesgo de padecer melanoma. Los estudios pueden utilizar el país de origen para definir quién es hispanico, pero no pueden separar quién tiene más o menos sensibilidad al sol. Los hispanicos muestran una sensibilidad al sol disminuida y poca tendencia a quemarse. Se reportaron 27 casos hispanicos. Estos refirieron que nunca se les había advertido sobre la ventaja de realizar el autoexamen de su piel^{19,20}.

Según las bases de datos del cáncer de los EEUU, los afroamericanos y los hispanicos comprenden sólo el 5.4% y el 3.4% del total de casos. En 1.981-1.990 en Hawaii, en caucásicos también disminuyó la incidencia de melanoma invasor y ha aumentado la de melanoma "in situ". Los sitios fueron los habituales en el hombre (dorso) y en la mujer (miembros inferiores). Hubo también una alta incidencia de lesiones en cabeza y cuello. En las personas que tuvieron melanoma, el 25% tuvieron otros cánceres de piel³.

Todas las formas de cáncer de piel son poco frecuentes entre los indios americanos del sudoeste. En 18 indios con melanoma, que mostraban una pigmentación de la piel relativamente oscura de los cuales 15 eran navajos²¹ se observó una marcada predilección por la localización en palmas, plantas y región subungueal. Además hubo 3 melanomas en las mucosas y 2 en la coroides. Igual predilección se ha reportado también en los oriundos de Puerto Rico y en la población no blanca de Hawaii. La alta incidencia de melanoma de la mucosa oral es bien conocida entre

los japoneses y frecuentemente está en conjunción con melanosis preexistentes de la mucosa oral.

En la Argentina la segunda causa de muerte es el cáncer. Se estudiaron 101 casos de melanoma en hospitales, verificados histológicamente y 246 controles con la frecuencia distribuida por edad, sexo y hospital. Los individuos fueron entrevistados sobre factores demográficos, constitucionales e historia de exposición solar¹⁹.

Los factores siguientes resultaron ser significativos: nevos en los brazos (riesgo relativo = 6.3 para 20 nevos o más); se tomaron en cuenta nevos planos o elevados de más de 2 mm fototipo I ó II (riesgo relativo = 4.1); vacaciones en la playa (riesgo relativo = 4 para más de 6 semanas a lo largo de toda la vida); piel clara (riesgo relativo = 3.4); el color de la piel es difícil de evaluar, sólo se determina la habilidad para broncearse y la sensibilidad al sol; ojos claros (riesgo relativo = 2.8); quemaduras solares antes de los 15 años (riesgo relativo = 2.4) y participación en deportes al aire libre (riesgo relativo = 3.2) para más de 5.790 horas acumuladas en una vida. La exposición solar ocupacional no estuvo relacionada con el riesgo de padecer melanoma. La educación, color de cabello y presencia de pecas no fueron factores independientes para melanoma. Del crudo análisis de las características demográficas, surge un alto riesgo cuando los niveles de educación y económico son elevados. Además la gente con nivel socioeconómico elevado realiza más vacaciones en la playa y practica más deportes al aire libre. En este estudio de 101 casos, las pecas resultaron un factor independiente. Este estudio concuerda con otros en considerar el número de nevos como factor de riesgo fuerte¹⁹.

Los datos de melanoma infantil de los años 1.978-1.989 de 17 países europeos que constan en la base de datos EURO CARE fueron analizados.

El melanoma en la infancia se divide en 5 categorías:

- 1) Melanoma transplacentario, transmitido de la madre al feto.
- 2) Transformación a partir de un nevo congénito gigante.
- 3) Asociado a factores predisponentes (xero-

derma pigmentoso), síndrome del nevo displásico, albinismo).

4) Desarrollo sobre piel sana.

5) Desarrollado en un nevo preexistente.

En la mayoría de los casos se desarrolla sobre piel sana y alrededor de un tercio de los casos lo hace a partir de un nevo congénito gigante. Se registraron 212 casos de melanoma infantil en Europa y en Inglaterra y Gales 121 casos. Los demás países solo contribuyeron a menos del 8% de los casos. El melanoma infantil fue más frecuente en las niñas. La cabeza y el cuello fueron los sitios más frecuentemente comprometidos en varones. El caso contrario se observó en las niñas donde el tronco y las piernas fueron los sitios más comúnmente afectados. La sobrevida a los 5 años fue del 79%, aunque peor en los niños diagnosticados entre los 10-14 años y en los adultos con melanomas en el tronco. En los Registros de Resultados Finales, Epidemiología y Vigilancia, en EEUU muestra una sobrevida del 86%. Se examinaron cánceres epiteliales antes de los 11-18 años y se concluyó que altos niveles de estrógenos endógenos y/o progestágenos o función ovárica cíclica, previenen el establecimiento de metástasis a distancia y probablemente envolviendo respuestas inmunológicas. El sitio de aparición es un factor pronóstico importante, el que se correlaciona con el espesor de Breslow y los niveles de Clark. Los rayos solares y los nevos melanocíticos adquiridos son en la actualidad importantes factores en el desarrollo del melanoma cutáneo; la frecuencia de excisión de estas lesiones ha aumentado²².

Según datos del programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales del Instituto Nacional de Cáncer de EEUU, el melanoma infantil y de los adolescentes es más frecuente en el sexo femenino. La incidencia de melanoma comparada con los adultos, se incrementó en un 85% entre los 15 y 19 años de edad desde 1.973 hasta 1.996. Fue mayor en el sur de los EEUU. Los no caucásicos tuvieron del 3 al 30% de los casos esperados para los caucásicos. La sobrevida en los niños / adolescentes fue de 89% a los 5 años y de 79% a los 20 años. La cantidad de casos no reportados en este grupo etario es desconocido²³.

La incidencia de melanoma aumenta marcadamente en la segunda década de la vida, pero no existen elementos conocidos sobre las causas de la afección en este grupo. Se estudió un grupo de adolescentes de 15 a 19 años de edad en Queensland, Australia. El factor de riesgo más importante fue la presencia de más de 100 nevos de 2 mm. No hubo asociación con el uso de pantallas solares; la inutilización o el escaso uso de las mismas por debajo de 5 años de edad fue asociado a mayor riesgo¹. Factores que indican susceptibilidad genética al melanoma, en particular, la propensión a realizar nevos o pecas, la cantidad de pecas faciales, cabello rojo, ojos azules, incapacidad para broncearse y una historia familiar de la enfermedad son los determinantes primarios de melanoma entre adolescentes. La falta de asociación entre exposición solar y el desarrollo de la enfermedad es consistente con la alta susceptibilidad genética de este grupo. En Australia es el cáncer más común entre los 15-44 años de edad¹. Los adolescentes en Australia fueron el grupo más resistente a aceptar las medidas de protección¹¹.

Se estudió el riesgo familiar para el melanoma "in situ" y para el melanoma invasor, según las bases de datos de Cáncer Familiar Sueco. Los datos corresponden a los años 1.961-1.998. La descendencia estudiada tenía entre 0 y 66 años. Se estudiaron 24.818 melanomas invasores y 5.510 melanomas in situ. El riesgo familiar puede ser debido a la herencia, a efectos ambientales o a su interacción. Existen datos que sugieren que el melanoma es debido mayormente a causas heredadas. La susceptibilidad al melanoma, particularmente en familias con varios miembros afectados, fue ligada con mutaciones en el gen regulador del ciclo celular CDKN2A (P16) y menos frecuentemente al gen CDK4. Las mutaciones son raras en parientes con pocos miembros afectados; sólo el 7.8% de los melanomas de habitantes suecos y familiares con nevos displásicos, muestran la mutación del CDKN2A. La incidencia en la descendencia fue estimada en 2.40 cuando sólo uno de los padres tuvo melanoma y fue de 2.98 cuando sólo un hermano tuvo melanoma. Si hubo más de un miembro familiar afectado, un padre y un hermano comprome-

tidos, la incidencia sería de 8.92. El riesgo familiar muestra una clara dependencia de la edad. La mayor incidencia fue esperada en los familiares con múltiples melanomas: 61.78. El melanoma se asoció con cáncer de mama, de piel, tumores del sistema nervioso central (astrocitomas cerebrales), tumores conectivos, tumores tiroideos y mieloma múltiple²⁴.

No obstante la incidencia de melanoma en los jóvenes parece mantenerse o decrecer, aunque aumenta en las personas mayores. Se estudió el rol de la edad como factor pronóstico en los melanomas de espesor intermedio (1-4mm). Se identificaron 213 pacientes de 65 años de edad o mayores, vistos entre 1.961 y 1.998. Todos los pacientes tuvieron tratamiento quirúrgico para su melanoma intermedio. El hallazgo histológico más frecuente fue el melanoma extensivo superficial en el 46.9% de los pacientes; melanoma nodular en el 36.2% y 10.8% en el melanoma acrolentiginoso y 5.2% tenía melanoma lentigo maligno. El melanoma estaba ulcerado en el 30.5% de los pacientes. De los 128 pacientes que sufrieron linfadenectomía electiva sólo el 28.1% tenían ganglios linfáticos positivos. Se predijo peor sobrevida en general, cuando los ganglios linfáticos estaban comprometidos. Cerca del 50 % de las muertes por melanoma en los EEUU eran hombres blancos mayores de 50 años. Similar dato se obtiene de New South Wales, Australia, no obstante este grupo etario constituye sólo el 14% de la población. Diversos análisis muestran que el mayor factor de predicción de sobrevida es el compromiso de los ganglios linfáticos. En este estudio las mujeres mostraron mayor sobrevida. Si este dato es debido a factores hormonales o a una expectativa de vida mayor es difícil de confirmar. El grupo de pacientes fue dividido en tres: de 65 a 70 años, de 71 a 80 años y de más de 80 años. Un paciente de 80 años presentaba la misma sobrevida que uno de 65 años, si estaba en el mismo estadio. El tratamiento de los pacientes mayores de 65 años debe estar basado en otros factores pronósticos y no en la edad²⁵.

La elevada mortalidad fue atribuida a la senescencia del sistema inmune, al reducido número de células de Langerhans y a su función disminuida. Otra característica de los

melanomas de los mayores es el espesor que presentan. La búsqueda del ganglio centinela es ampliamente aceptada como método para detección de metástasis linfáticas. Presenta menor morbilidad que la linfadenectomía electiva, ahorrando el 75% de las mismas. Se realizó la búsqueda en todos los melanomas mayores de 1 mm y en aquellos menores de 1mm que presentaban ulceración o eran nivel de Clark IV ó V. La negatividad del ganglio centinela fue buen parámetro para determinar la sobrevida libre de enfermedad, pero no sirvió para determinar la sobrevida en general²⁵.

La mortalidad del cáncer de piel en los adultos es equiparable a la mortalidad por melanoma, pero en la edad avanzada el cáncer cutáneo no melanoma también contribuye a la mortalidad⁷. En Alemania en 19.351 pacientes se vio que la mortalidad aumentaba en especial en el grupo etario mayor de 60⁸. En un grupo de 10.433 pacientes estudiados en Alemania, el máximo riesgo de morir para los hombres con tumores de más de 4 mm, tiene un pico aproximadamente a los 60 meses; esta observación es válida también para el sexo femenino²⁶.

Zalaudek y colaboradores en un estudio realizado en Graz, Austria, sobre 1.351 melanomas encontraron una preponderancia para el sexo femenino del 60,8%; ubicación en cabeza y cuello 53%. Ellos mencionan como tratamiento de elección la cirugía, que puede ser realizada en el 95% de los casos²⁷.

En datos de la American Cancer Society, en los hombres de mayores ingresos el riesgo fue significativamente más alto. En las mujeres no se pudo establecer ningún dato significativo; tampoco establecer diferencias entre aquellos que ocupaban edificios cerrados y los que trabajaban al aire libre. Entre las profesiones que por sí mismas implicaban un riesgo, solamente se halló una relación estadísticamente significativa en los expuestos a los rayos X como son los dentistas. Otro oficio con alto riesgo para melanoma fue la de bombero, por exposición a carcinógenos en el humo²⁸.

Además respecto de la educación, especialmente a la carencia de ella y por lo tanto a la falta de observación de las normas de prevención solar, fundamentalmente en el

sexo masculino¹⁴. Un total de 2.780 personas blancas tenían historia de melanoma o lo desarrollaron en el período de estudio. Para hombres y mujeres se mostró una estadística significativa con respecto a que el bajo nivel de educación era un factor de riesgo para desarrollar melanoma. Esta relación fue más acentuada para el hombre². Los hábitos de comportamiento individuales también influyen el riesgo de tener melanomas extensivos superficiales o nodulares. En Australia se confirmó que la frecuente participación en deportes náuticos y de pesca aumenta el riesgo, aunque la cantidad total de horas no sea muy grande. El melanoma extensivo superficial, en mujeres de Australia, localizado en el tronco, estuvo asociado al uso de bikini en las edades comprendidas entre los años 15 y 24 años¹².

La exposición solar intermitente es ahora un factor bien establecido en el desarrollo del melanoma cutáneo¹². La distribución y morfología del melanoma con respecto a las publicaciones de Australia son diferentes. Los melanomas extensivos superficiales son 15 veces más frecuentes que los melanomas nodulares y los lentigos malignos⁹.

La radiación ultravioleta decrece cuando la latitud aumenta; en Europa la incidencia del melanoma decrece de norte a sur por la pigmentación de la piel de los pueblos mediterráneos. Existe una relación con la radiación ultravioleta de onda corta y la altitud. Además, las superficies de terreno cubiertas por nieve reflejan casi el 100% de los rayos ultravioletas. Esto podría explicar la incidencia de melanoma cutáneo aumentada en Suiza y Austria, que es mayor aún si se tienen en cuenta los casos de cabeza y cuello¹⁵.

La disminución mundial del ozono, las regiones cercanas al polo sur están afectadas por este fenómeno especialmente; produce un aumento brusco de los rayos ultravioletas B (UVB) de 280-320 nm, que están relacionados con fenómenos de fotosensibilidad y quemaduras solares. Estas últimas desde hace tiempo se relacionan con la aparición del melanoma. Los niveles de ozono se miden en unidades Dobson (DU). La ciudad de Punta Arenas y Ushuaia están bajo la influencia del agujero de ozono antártico cada primavera. El mismo es medido por

un satélite de la NASA (Total Ozone Mapping Spectrometer). La radiación ultravioleta B es medida por un aparato ideado en Canadá (Brewer Spectrofotometer). Se define agujero de ozono cuando existen menos de 220 UD^{13,29,30,31}.

La radiación UVB es responsable de la formación de las principales lesiones del ADN: dímeros de ciclobutano pirimidina y fotoproductos de pirimidina pirimidone, cuya incorrecta reparación lleva a la aparición de mutaciones. La radiación UV en general actúa sobre los queratinocitos epidérmicos que luego entran en apoptosis y/o necrosis. En contraste, una primera exposición solar con alta dosis de radiación ultravioleta, va a inducir daño en el melanocito pero no apoptosis; el melanocito sobrevive para dividirse mutado²⁰.

Gracias a las campañas de educación que generalmente se realizan al inicio del verano y a los hábitos de vestimenta diferentes, se detectó un pico de diagnóstico de melanoma en la Ludwig- Maximilian-University de Munich²⁹. Los cambios en el estilo de vida, la disminución del ozono y el aumento consecuente de UVB que son carcinogénicos, llevan al aumento del cáncer de piel. La cantidad de sol necesaria para causar eritema está correlacionada con el efecto inmunosupresor del sol. Existe una mutación del gen supresor de tumores p53, relacionado con queratosis actínicas y linfomas no Hodgkin. Por ello, el uso de pantallas solares disminuye el cáncer de piel no melanoma además del melanoma³⁰.

El uso de las camas solares que envían rayos ultravioletas A (UVA) de 320-400 nm, en un estudio realizado en EEUU estuvo relacionado con el aumento de riesgo para carcinoma escamoso y basocelular. En Suecia, en otro estudio, se observó el aumento de la incidencia de melanoma, en personas que concurrían regularmente a las camas solares⁵.

En Chile, se realizó un estudio en general del cáncer cutáneo (949 carcinomas basocelulares, 435 espinocelulares y 90 melanomas). El 85% de los tumores estaban en zonas fotoexpuestas y eran no agresivos. No se observaron diferencias de sexo en los epitelomas basocelulares y melanomas, pero sí en los

epiteliomas espinocelulares, en los que tuvo predominio el sexo masculino³².

El fenotipo que incluye el color claro de la piel, de los ojos y el cabello rubio o rojo, el número total de nevos, la presencia de nevos displásicos y de pecas constituyen factores de riesgo del huésped. El grupo escocés de melanoma identificó como el factor de riesgo más importante, al número de nevos en todo el cuerpo. Las pecas se consideran clones de melanocitos mutados⁵.

Con respecto a las características biofísicas el color rojo o rubio del cabello y el fototipo II, resultaron ser un factor de riesgo a tener en cuenta en la población caucásica, en un estudio realizado en Dinamarca. No se encontraron diferencias en la sensibilidad a los rayos ultravioletas entre los pacientes con epitelomas basocelulares, melanomas cutáneos y los controles. El fototipo I no estuvo asociado a riesgo, tal vez por comportamiento o hábitos diferentes en la exposición solar³³.

En el año 2.001 se investigó la relación de las medidas antropométricas, la altura, peso, masa corporal total (body mass index) y área de superficie corporal, con el riesgo de padecer melanoma³⁴. El peso y la obesidad están correlacionados con las hormonas circulantes, que pueden tener un rol preponderante en el desarrollo del cáncer. Se tuvieron en cuenta todos los melanomas cutáneos diagnosticados en 1.997, excluyéndose el lentigo maligno de Hutchinson, las razas no blancas y los blancos hispánicos. Se identificaron los controles del mismo lugar geográfico. Se interrogó cuántas veces por semana realizaban ejercicio, durante 20 minutos por lo menos; la exposición solar durante la vida y días por semana que está más de 4 horas al sol. Además se tuvo en cuenta el número de nevos y factores demográficos (educación, ingresos, estado civil y edad); historia de cáncer, ingesta de frutas y vegetales, hábito de fumar, historia de quemaduras solares, exposición crónica o intermitente al sol, color de cabello, número de pecas a la edad de 20 años. Se concluyó que la realización de deportes 5 o más veces por semana, está asociada a disminución en el riesgo de generar melanoma, tanto en el hombre como en la mujer. No se detec-

taron asociaciones entre las variables antropométricas y el riesgo de padecer melanoma en mujeres. En este estudio se halló un elevado riesgo para los hombres que se hallaban por encima de los cuartiles. Generalmente, la altura en hombres, ha sido asociada con varias formas de malignidad: cáncer de próstata, colorectal y cáncer de mama. No se halló correlación con la masa corporal total. Existen 2 estudios que señalan el área de superficie corporal como factor de riesgo en melanoma. Esto se debería a un aumento del número de melanocitos. Otro factor sería que la ingesta de calorías temprana, estaría correlacionada con la altura del adulto. Además, el ejercicio disminuye el riesgo de cáncer, en especial el de colon y mama; esto se debería a una producción hormonal que estimularía el sistema inmune³⁴. En el año 2.003 se investigó la relación existente con el hábito de fumar, encontrándose inesperadamente una relación inversa con el fumar por largo tiempo. La ingesta de alcohol tuvo una relación positiva con la aparición del melanoma. Las medidas antropométricas y factores u hormonas femeninas no tuvieron relación clara con la aparición del melanoma. Los autores concluyen que es necesario efectuar más investigaciones³⁵.

En un estudio realizado en Harvard School of Public Health y Harvard Medical School en 2 grupos de enfermeras, se examinó la ingesta de vitamina A, carotenos, retinol, vitamina C, vitamina E y su papel en la disminución del riesgo de melanoma. Se detectaron 414 melanomas invasores en 162.000 mujeres caucásicas, entre 25-77 años de edad durante más de 1.6 millones de personas-años de seguimiento. La dieta fue medida cada 4 años con un cuestionario y los suplementos cada 2 años. En animales, B-carotene y atocoferol pueden inhibir la aparición de tumores de piel inducidos por rayos ultravioletas. La vitamina A es necesaria para la regulación de la diferenciación celular y reduce la incidencia de tumores, en los animales expuestos a los rayos ultravioletas. No se encontró evidencia que altas dosis de vitaminas A, C y E estén asociadas a riesgo disminuido de melanoma. Al contrario, alta dosis de vitamina C tuvo una relación positiva con

la aparición de melanoma. El jugo de naranja fue la fuente que más contribuyó al aporte diario de vitamina C. El papel de la vitamina C como factor de riesgo no ha sido aún dilucidado. La única asociación inversa que se observó fue la ingesta total de retinol, cuando estaba limitada a mujeres que -por otra parte- estaban en bajo riesgo de sufrir melanoma, basado en factores de riesgo no dietarios. Los autores no recomiendan una alta dosis de retinol en la dieta en mujeres, ya que éstas han sido asociadas a fractura de cadera entre mujeres postmenopáusicas. Las furocumarinas son naturalmente producidas en frutas y vegetales en respuesta a daño físico, infecciones por hongos, ataques de diversas pestes y ellas exhiben efectos fototóxicos por su capacidad de absorber fotones y entonces liberar la energía para causar daño celular. Los psoralenos son furocumarinas que han sido largamente usados asociados a UVA, para tratar psoriasis u otras afecciones de la piel; más recientemente han sido asociados con riesgo aumentado de epiteloma espinocelular y melanoma. No está claro si las cantidades de furocumarinas en el jugo de naranja, cuando son ingeridos a través de los años, son suficientes para afectar el riesgo de melanoma individual³⁶.

CONSIDERACIONES

Muchos de los artículos analizados concuerdan que la exposición solar en la niñez y adolescencia implica un alto riesgo posterior a desarrollar melanoma. Se considera a la exposición solar un factor ambiental de riesgo alto para la población con fototipo I ó II, pero los demás fototipos no están exentos de padecer melanoma. Las actividades al aire libre que desarrolle la persona pueden modificar este riesgo. La exposición solar intermitente e intensa está relacionada con la aparición de melanoma extensivo superficial y nodular. La exposición solar crónica cuando se llega a altas dosis de radiación acumulada está relacionada con la malignización de un lentigo de Hutchinson preexistente. La exposición solar crónica pero en dosis bajas está asociada a un aumento de la síntesis

de melanina que brinda un efecto protector.

En las poblaciones blancas de Australia y de EEUU, el aumento de la incidencia por melanoma aumenta con la vecindad de la residencia con el Ecuador. En Europa la disminución de la incidencia va de norte a sur, debido a que en los países del sur la pigmentación de la piel es mayor.

En el hemisferio sur se presenta el fenómeno del agujero de ozono (cuando la determinación de este gas mide menos de 220 UD). El ozono está directamente relacionado con el aumento brusco de UVB que son responsables de las quemaduras solares, daño del ADN y por ende a largo plazo de la aparición del melanoma ya sea cutáneo u ocular.

Con los pacientes que presentan un espesor de Breslow mayor de 0.76 mm, se debe tener especial cuidado en no mantener con ellos una inadecuada relación médico-paciente, debido al diagnóstico fatal que implica el mismo³⁷. Siempre se debe alentar una esperanza de vida. Según Laín Entralgo la medicina es el arte de ir ganando terreno a la muerte e ir mejorando la ejecución de la vida³⁸. En este tema la victoria está asegurada cuando el diagnóstico es temprano.

El entorno social tiene un peso muy grande en la sobrevivencia, luego de realizarse el diagnóstico de cáncer sea melanoma o no.

CONCLUSIONES

Se necesita realizar un trabajo importante para desarrollar medidas, campañas de educación y de divulgación, que tiendan a disminuir la exposición solar, a conocer el peligro de la existencia del agujero de ozono en especial en primavera, independientemente del fenotipo del paciente, ya que el melanoma se presenta en todas las razas desencadenado por el sol. Es imprescindible difundir por los diferentes medios de comunicación, las ventajas del autoexamen de la piel, la necesidad del uso de las pantallas solares con FPS mayor de 30 en verano, de anteojos de sol (que disminuyen la incidencia de melanoma de párpado y ocular) y de sombreros. Se debe explicar las ventajas del diagnóstico

temprano en este tipo de cáncer, que sigue siendo el de peor pronóstico y que en algunos casos, las metástasis permanecen sin manifestarse hasta después de 10 años de detectado y tratado el tumor primario. La estabilización que ha ocurrido en la incidencia en muchos países, puede ser debida a los cuidados que son recomendados a los pacientes.

Actitud frente a la enfermedad: las personas con baja sensibilidad al sol no se perciben a sí mismas como pasibles de sufrir un riesgo, no reconocen los signos del cáncer de piel y no se autoexaminan. Todo esto contribuye a la detección del cáncer en estadios avanzados.

RESUMEN

Durante las últimas décadas hubo un aumento de la incidencia del melanoma cutáneo en la población caucásica del mundo, aunque este tumor puede afectar a cualquier grupo étnico.

En la actualidad se considera a la exposición solar intermitente como un factor de riesgo cierto, en el desarrollo del melanoma cutáneo.

La incidencia del melanoma cutáneo en Auckland, Nueva Zelanda, es la mayor del mundo. En Europa, la incidencia y la mortalidad fue creciente hasta que en la década de los 80 se estabilizó. En EEUU también se observó una estabilización de la incidencia.

Con respecto a la edad, según la bibliografía consultada la incidencia aumenta a partir de los 20 años; en algunos pacientes con más de 200 nevus y sin pautas de protección solar antes de los 5 años de vida. También se observa aumento de la incidencia en los adultos mayores de 60 años de edad.

Con respecto al sexo, en los EEUU y la Argentina es más frecuente en los hombres y en Europa en el sexo femenino.

PALABRAS CLAVE

Demografía, melanoma cutáneo, ozono, radiación UVB.

REFERENCIAS

- 1) Yuol P, Aitken J, Hayward N y col. Melanoma in adolescents. A case-control study of risk factors in Queensland, Australia. *Int J Cancer* 2002; 98: 92-98.
- 2) Lee P, Silverman M, Rigell DS y col. Level of education and risk of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 59-63.
- 3) Chuang TY, Charles BJ y Reizner GT. Melanoma in Kauai, Hawaii, 1981-1990: The significance of in situ melanoma and the incidence trend. *Int J Dermatol* 1999; 38: 101-107.
- 4) Pipitone M, Robinson J y Camara C. Skin cancer awareness in suburban employees: A hispanic perspective. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 118-123.
- 5) Desmond RA y Soong SJ. Epidemiology of malignant melanoma. *Surg Clin N Am* 2003; 83: 1-29.
- 6) Tsao H, Atkins MB y Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004; 351: 998-1012.
- 7) Weinsstock M. Death from skin cancer among the elderly. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1207-1209.
- 8) Stang A, Stabenow R, Eisinger B y col. Site and gender specific time trend analyses of the incidence of skin melanomas in the Former German Democratic Republic (GDR) including 19.351 cases. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1610-1618.
- 9) Jones WO, Harman R, Ng AK y col. Incidence of malignant melanoma in Auckland, New Zealand: Highest rates in the world. *World J Surg* 1999; 23: 732-735.
- 10) Lens MB y Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2004; 150: 179-185.
- 11) Elwood JM. Epidemiology and control of melanoma in white populations and in Japan. *J Invest Dermatol* 1989; 92 (5): 214-221.
- 12) McCarthy WH. The Australian experience in sun protection and screening for melanoma. *J Surg Oncol* 2004; 86: 236-245.
- 13) Abarca J, Casiccia A y Zamorano FD. Increase of sunburns and photosensitivity disorders at the edge of the antearctic ozone hole, southern Chile. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 193-199.
- 14) De Vries E, Bray F, Coebergh JW y col. 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; 107: 119-126.
- 15) Moehrle M y Garbe C. Does mountaineering increase the incidence of cutaneous melanoma. *Dermatology* 1999; 199: 201-203.
- 16) Byrd Katina M, Wilson DC, Hoyler SS y col. Advanced presentation of melanoma in African Americans. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 21-24.
- 17) Rahman Z y Taylor SC. Malignant melanoma in African Americans. *Cutis* 2001; 67: 403.
- 18) Hu S, Ma F y Collado-Mesa F. UV radiation, latitude and melanoma in US hispanics and blacks. *Arch Dermatol* 2004; 140: 819-824.
- 19) Loria D y Matos E. Risk factors for cutaneous melanoma: A case-control study in Argentina. *Int J Dermatol* 2001; 40: 108-114.
- 20) Epstein F. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med* 1999; 340: 1341-1348.
- 21) Black William C y Wiggins Ch. Melanoma among south western American Indians. *Cancer* 1985; 55: 2899-2902.
- 22) Conti EMS, Cercato MC, Gatta G y col. Childhood melanoma in Europe since 1978: A population based survival study. *Eur J Cancer* 2001; 37: 780-784.
- 23) Hamre MR, Chuba P, Bakhshi S y col. Cutaneous melanoma in childhood and adolescence. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19: 309-317.
- 24) Hemminski K, Zhang H y Czene K. Familial and attributable risk in cutaneous melanoma effects of proband and age. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 217-223.
- 25) Chang CK, Jakobs IA, Vizgirda VM y col. Melanoma in the elderly patient. *Arch Surg* 2003; 138: 1135-1138.

- 26) Kölmel KF, Kulle B, Lippold A y col. Survival probabilities and hazard functions of malignant melanoma in Germany 1972-1996 an analysis of 10433 patients. Evolution of gender differences and malignancy. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1388-1394.
- 27) Zalaudek I, Horn M, Richtig E y col. Clinical and laboratory investigation. Local recurrence in melanoma in situ: Influence of sex, age, site of involvement and therapeutics modalities. *Br J Dermatol* 2003; 148: 703-708.
- 28) Pion I, Rigel DS, Garfinkel L, Silverman MK y col. Occupation and the risk of malignant melanoma. *Cancer* 1995; 75: 637-644.
- 29) Schmid-Wendtner M, Hildegard L, Baumert J, Plewig G y col. Seasonal variations in the diagnosis of cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 679-682.
- 30) Leffell DJ. The other side of the sun. *Lancet* 2000; 356: 699.
- 31) Nieto A, Ruiz-Ramos M, Abdel-Kader L y col. Gender differences in rising trends in cutaneous malignant melanoma in Spain, 1975-1998. *Br J Dermatol* 2003; 148: 110-116.
- 32) Zemelman VD, Roa JA, Díaz CA y col. Dimorfismo sexual en la epidemiología del cáncer cutáneo en Chile. *Rev Chilena Dermatol* 2001; 17: 110-115.
- 33) Lock-Andersen J, Drzewiecki T y Wulf HC. Eye and hair colour, skin type and constitutive skin pigmentation as risk factors for basal cell carcinoma and cutaneous malignant melanoma. *Acta Dermat Venereol* 1999; 79: 74-80.
- 34) Shors AR, Solomon C, McTiernan A y col. Melanoma risk in relation to weight and exercise (United States). *Cancer Causes Control* 2001; 12: 599-606.
- 35) Freedman DM, Sigurdson A, Doody MM y col. Risk of melanoma in relation to smoking, alcohol intake and other factors in a large occupational cohort. *Cancer Causes Control* 2003; 14: 847-857.
- 36) Feskanich D, Willet WC y Hunter DJ. Dietary intakes of vitamins A, C and E and risk of melanoma in two cohorts of women. *Br J Cancer* 2003; 88: 1381-1387.
- 37) Pérgola F. Cultura, globalización y medicina. Ediciones El Guión. Buenos Aires. Argentina. 2002.
- 38) Laín-Entralgo P. Antropología médica para clínicos. Editorial Salvat. Barcelona. España. 1985.