

artículo de revisión



La heterogeneidad del melanoma cutáneo

Actividad acreditada por:



COMISIÓN DE FORMACIÓN CONTINUADA
DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



CONSELL CATALÀ DE FORMACIÓ MÈDICA CONTINUADA

Para realizar la actividad de formación continuada, debe dirigirse a www.masdermatologia.com



Eduardo Nagore
Médico adjunto del
Servicio de Dermatología.
Fundación Instituto
Valenciano de Oncología
(IVO). Valencia

RESUMEN

Pese a tratarse de un único tumor maligno caracterizado por la proliferación de melanocitos atípicos, todos los estudios demuestran que el melanoma cutáneo es una neoplasia de características heterogéneas. Esta heterogeneidad se ha observado tanto en su presentación clínica y pronóstico, como en las posibles vías etiopatogénicas.

Una parte relevante de la caracterización del melanoma cutáneo se ha obtenido del estudio de las diferencias en el espesor tumoral en relación con diferentes características clínicas. La asociación de tumores más gruesos a algunas características clínicas, como el sexo o la edad del paciente y la localización, así como los diferentes subgrupos clínicos que se pueden constituir según el fenotipo cutáneo y el grado de daño actínico, son datos que apoyan, desde el punto de vista clínico, la existencia de diferentes vías etiopatogénicas.

La relación entre el perfil genético del tumor y las características clínicas da un fundamento biológico a la mencionada heterogeneidad clínica.

Palabras clave: melanoma, perfil genético, etiopatogenia.

ABSTRACT

Even though cutaneous melanoma is considered as a single specific type of malignancy characterized by a proliferation of atypical melanocytes, more recent findings indicate that it is a heterogeneous neoplasia. Its heterogeneity is revealed in differences of clinical presentation, prognosis and pathogenic pathways.

The differences found in tumour thickness according to some clinical features have added some additional knowledge to cutaneous melanoma characterization. The relation between thick tumours and some clinical features, such as sex or age at presentation, or tumour site, and also new clinical subgrouping according to cutaneous phenotype and sun damage degree, support the existence of different pathways to melanoma development from a clinical point of view. Moreover, this clinical heterogeneity is accompanied by a relationship between tumour genetic expression profile and clinical characteristics, particularly actinic damage.

Keywords: melanoma, genetic profile, pathogenesis.

La incidencia del melanoma ha aumentado en unas proporciones alarmantes durante las últimas décadas^{1,2}. De entre los muchos aspectos que tiene el melanoma cutáneo, la relativa heterogeneidad, tanto en la presentación clínica como en el comportamiento biológico, ha centrado el interés de muchos de los estudios realizados durante los últimos años.

Una parte de la mencionada heterogeneidad viene sugerida por las diferencias observadas en el espesor tumoral con el que se diagnostica un melanoma en relación con diferentes circunstancias. Así, se ha observado que el número y la proporción de melanomas de mayor espesor son menores en las mujeres que en los hombres³⁻⁵. Este hecho se ha atribuido a un mayor descuido por parte de los hombres respecto a la salud propia, aunque no se han podido descartar factores hormonales de forma definitiva.

Otro elemento que se ha observado de forma constante en los diferentes estudios es la tendencia a presentar espesores tumorales mayores de forma directamente proporcional al aumento de la edad³⁻⁹. También en estos casos se piensa que podría existir un mayor descuido en lo que respecta a la salud, a lo que cabría añadir una posible falta de información adecuada dirigida específicamente al grupo de personas de edad avanzada. Sin embargo, no se puede descartar que en este grupo de población los tumores puedan tener un comportamiento más agresivo y puedan presentar por este motivo mayores espesores. De hecho, la edad avanzada podría tener una influencia negativa en el pronóstico¹⁰⁻¹². En la mayoría de los trabajos en los que se ha observado este hecho se postula que estas asociaciones podrían estar relacionadas con un cierto grado de inmunosupresión relacionado con el envejecimiento¹⁰.

También se ha demostrado que los melanomas que se desarrollan en determinadas localizaciones parecen asociar un mayor espesor tumoral³⁻⁵, en particular, aquellos localizados en la cabeza o en el cuello y también los localizados en zonas acrales^{4,5}. Este último hecho tiene una especial rele-

vancia, por cuanto se ha demostrado una importante diferencia entre los espesores encontrados en las zonas acrales y los del resto de las áreas cutáneas de las extremidades^{3,4}, que quizá esté relacionado bien con una cierta presentación atípica que haga que pasen desapercibidos y se diagnostiquen más tardíamente, bien con un comportamiento biológico diferente, más agresivo y, por tanto, con un crecimiento más rápido (fig. 1). Aunque esto último puede parecer simplemente especulativo, esta localización ha demostrado condicionar un mal pronóstico en muchos estudios, incluso tras considerarla con otras variables en el estudio multivariado¹³⁻¹⁵. Paradójicamente, este hecho no ha condicionado la categorización de la variable «localización del tumor primario» en el estudio de supervivencia que sustenta la actual clasificación para la estadificación del melanoma de la American Joint Committee on Cancer (AJCC)¹⁶, que simplemente distinguió entre axial y extremidad¹⁰. El espesor elevado de los melanomas localizados en



Figura 1. A) Melanoma lentiginoso acral subungueal. Diagnóstico diferencial con tiña ungueal. B) Melanoma lentiginoso acral típico de larga evolución y diagnóstico tardío por descuido en paciente de edad avanzada.

la cabeza, el cuello o las zonas acrales, aunque no se ha demostrado de una forma específica hasta la fecha, podría deberse a que muchos de los melanomas que se desarrollan en estas áreas anatómicas lo hacen en pacientes de edad avanzada. Lo que es un hecho es que los melanomas en estas dos localizaciones, especialmente los melanomas acrales, tienen unas tasas de crecimiento especialmente elevadas y pertenecen en un porcentaje elevado al grupo de melanomas de crecimiento rápido (tabla 1), de acuerdo con el término acuñado por Grob y Liu en sendos estudios (v. comentarios más adelante)^{17,18}.

La accesibilidad de la localización cutánea a la observación del paciente parece ser también determinante para una posible demora^{5,19}. Así, el espesor tumoral fue significativamente mayor en las zonas ocultas que en las zonas teóricamente visibles para los supuestos convivientes íntimos y mucho mayor que las zonas fácilmente accesibles para la observación del propio paciente (tabla 2), de forma independiente de la edad, el sexo y el tipo histológico⁵.

Todas estas diferencias en el espesor tumoral según las características clínicas deben, además, interpretarse considerando las diferencias en la

Tabla 1. Comparación de la velocidad de crecimiento de los melanomas cutáneos según la localización del tumor primario*

Clasificación del melanoma cutáneo por su velocidad de crecimiento ^{17,18}	Localización**									
	Cabeza/cuello		Extremidad superior		Tronco		Extremidad inferior		Acral	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lento (< 0,10 mm/mes)	10	(29)	14	(33)	24	(30)	27	(53)	7	(24)
Intermedio (0,10-0,50 mm/mes)	11	(31)	16	(38)	28	(36)	13	(25)	6	(21)
Rápido (> 0,50 mm/mes)	14	(40)	12	(29)	27	(34)	11	(22)	16	(55)

*Datos obtenidos a partir de un estudio realizado en un grupo de 332 pacientes del Instituto Valenciano de Oncología, recogidos de forma prospectiva durante 3 años, de los cuales se pudo calcular la tasa de crecimiento en 236 (78%).

**Diferencias en las distribuciones con una significación calculada mediante la prueba de la ji al cuadrado de Pearson de 0,04.

Tabla 2. Espesores tumorales según el grado de visibilidad para el paciente o sus convivientes íntimos de la localización del tumor primario⁵

	Melanomas en localización visible para el paciente	Melanomas en localizaciones visibles sólo para convivientes íntimos	Melanomas en localizaciones ocultas/no visibles ni para el paciente ni para convivientes íntimos	p
Breslow (mm)				
Media (DE)	2,02 (2,44)	2,24 (2,47)	3,06 (2,56)	0,01
Mediana (intervalo)	1,17 (0,02-18)	1,42 (0,09-17)	2,25 (0,06-11,5)	

distribución de los tipos histológicos según el sexo, la localización y la edad (tabla 3)⁴. Así, por ejemplo, existe un reconocido predominio de pacientes de mayor edad en los melanomas acrales y en los melanomas sobre lentigos malignos^{4,20}. También se ha observado un predominio de pacientes jóvenes entre los melanomas de extensión superficial localizados en el tronco o en las extremidades inferiores⁴.

A todo este entramado de interrelaciones entre las características clínicas y el espesor tumoral se debe añadir como elemento adicional la relación con la radiación solar, el único factor exógeno causal actualmente reconocido para el desarrollo de un melanoma cutáneo en la población blanca²¹. El tipo de exposición solar (intermitente frente a crónico) y la afectación intensa de la piel por una exposición solar intensa «aguda» (quemaduras solares) tendrán un impacto diferente como factores etiopatogénicos según el tipo de melanoma²². Además, en la capacidad etiopatogénica de la radiación solar destaca, por su importancia, la sensibilidad individual a recibir daño de dicha radiación (fototipos bajos, pelirrojos, etc.), lo que añade un nuevo factor para tener en cuenta. Por ello, parece más relevante hablar de cantidad e intensidad de radiación solar relativa al tipo de piel. En este

aspecto, los polimorfismos del gen del receptor 1 de la melanocortina (MC1R) tienen un papel crucial. Así, se han descrito determinados polimorfismos en este gen que, en homocigosis, son responsables en gran medida del pelo rojo y condicionan la formación de feomelanina, una forma de melanina con una mala función protectora incluso capaz de potenciar el daño actínico mediante la producción de radicales libres²³. En un estudio realizado con 974 casos de melanoma y 892 controles sanos hemos podido comprobar que estos polimorfismos aumentan el riesgo de desarrollar un melanoma en un 1,88 cuando se encuentran en heterocigosis y en un 6,31 en homocigosis (datos pendientes de publicar).

Por todo lo anteriormente expuesto, los subtipos más frecuentes de melanoma (el melanoma de extensión superficial, el melanoma nodular, el melanoma sobre lentigo maligno y el melanoma lentiginoso acral), descritos clásicamente basándose en la localización preferente del tumor primario, el grado de exposición solar y la duración y el tipo de crecimiento intraepidérmico, aun sin perder su importancia y vigencia, están siendo desplazados progresivamente por modelos etiopatogénicos basados en la expresión genética y en otras características tanto clínicas (fenotipo del pacien-

Tabla 3. Caracterización de los melanomas según su localización, el tipo histológico y la edad⁴

Localización	Población global				LMM				MES				MN				MLA			
	n	%	M	Int.	n	%	M	Int.	n	%	M	Int.	n	%	M	Int.	n	%	M	Int.
Cabeza/cuello	337	21,5	69	17-99	183	85,9	70	20-99	87	9,3	55	18-90	59	21,5	70	17-94	0			
Extremidad superior	168	10,7	54	12-85	8	3,8	65	51-84	126	13,4	52	12-85	33	12,0	54	22-85	0			
Tronco	597	38,0	49	13-92	10	4,7	65	26-72	470	50,1	47	13-92	102	37,1	56	17-87	0			
Extremidad inferior	308	19,6	50	14-87	8	3,8	59	28-82	226	24,1	48	14-87	66	24,0	53	18-87	3	3,6	71	40-81
Acral (mano y pie)	134	8,5	56	18-87	4	1,9	68	38-77	29	3,1	57	19-87	15	5,5	74	18-87	81	96,4	68	33-85

Int.: intervalo; LMM: lentigo maligno melanoma; M: mediana; MES: melanoma de extensión superficial; MLA: melanoma lentiginoso acral; MN: melanoma nodular.

puntos clave

- El espesor tumoral de los melanomas es diferente según el sexo, la edad del paciente y la localización, especialmente en relación con el grado de accesibilidad del tumor a la vista del paciente y de los convivientes íntimos.
- Los melanomas localizados en las regiones acrales tienen unas características especiales y diferentes del resto.
- Existen diferentes vías etiopatogénicas para desarrollar un melanoma. Se reconocen dos de ellas diferenciadas según la sensibilidad del individuo a la radiación solar, la tendencia a desarrollar nevos melanocíticos y, posiblemente, exista al menos una tercera relacionada con genes de baja penetrancia de susceptibilidad al cáncer.
- El grado de daño actínico en la piel donde se desarrolla un melanoma determina el perfil genético del tumor y sugiere mecanismos etiopatogénicos diferentes según el patrón de exposición al sol (intermitente, crónico o ausente).
- La velocidad de crecimiento del tumor primario, evaluada desde el punto de vista clínico, tiene un valor crucial en la caracterización de los melanomas y, muy posiblemente, en el pronóstico.

te, tipo de localización según su grado de exposición), como histológicas (grado de daño actínico medido a partir de la cantidad de elastosis actínica). Por ejemplo, los melanomas de localización acral tienden a tener amplificaciones de diferentes *loci*, alteraciones que pueden incluso detectarse en los melanocitos histológicamente normales de la piel perilesional²⁴. Además, la frecuencia de mutaciones somáticas en *BRAF* y *NRAS* es diferente entre los distintos subtipos, en especial en relación con el grado de daño actínico en el área cutánea donde se desarrolla el tumor^{25,26}. Así, por ejemplo, se suelen encontrar mutaciones en *BRAF* o *NRAS* en los melanomas que aparecen en áreas cutáneas expuestas al sol de forma intermitente²⁶ (fig. 2). También se ha observado un patrón diferente de alteraciones del gen *KIT*, más predominantes en los melanomas acrales y en los mucosos²⁷. Es interesante el hecho de que las mutaciones del gen *KIT* no se correlacionan con la expresión de CD117 en la pieza tumoral²⁷. Todos estos resultados refuerzan la teoría de que no existe una única vía para el desarrollo de un melanoma. Con anterioridad, otros autores sugerían la posibilidad de que existan al menos dos vías para el desarro-

llo de un melanoma²⁸. En primer lugar, un estímulo crónico de radiación ultravioleta sobre individuos con una mayor sensibilidad al daño actínico (rubios, pelirrojos, fototipos bajos) y que presentan signos de daño actínico crónico y otros tumores cutáneos (fig. 3 A). En segundo lugar, una predisposición individual a la proliferación de estirpe melanocítica, pacientes «nevogénicos», en la que la radiación ultravioleta tendría un papel etiopatogénico con menor peso que en la anterior, puesto que actuaría fundamentalmente como ini-



Figura 2. Melanomas de aparición en áreas expuestas al sol de forma intermitente y que asientan sobre piel con gran (A) o poco (B) daño actínico.

ciador²⁸ (fig. 3 B). En estos dos supuestos se asume el hecho, aceptado de forma general, de que la exposición al sol es un factor causal fundamental²². Sin embargo, aunque estas dos vías explican un gran porcentaje de los melanomas, no dan fundamento a otros melanomas que se desarrollan en áreas con poca (plantas de los pies, piel perianal, axilas) o nula (mucosas) exposición ultravioleta, que, además, tienen un perfil genético diferente²⁶. En los melanomas de tipo lentiginoso acral, en los que la relación con la exposición solar es mínima o inexistente, parece existir una cierta susceptibilidad individual a desarrollar neoplasias, especialmente cáncer de mama, posiblemente debida a genes de baja penetrancia (tabla 4)²⁰. De forma

adicional, en una serie de pacientes en las que se había desarrollado a lo largo de su vida un melano-

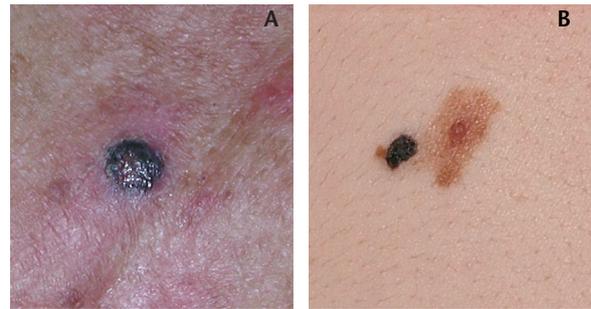


Figura 3. Melanomas que asientan sobre pacientes con intenso daño actínico por piel sensible al sol (A) y sobre piel con tendencia nevogénica, abundantes nevos y poco daño actínico (B).

Tabla 4. Diferencias en el fenotipo, historia personal y familiar de neoplasias entre el melanoma lentiginoso acral y el resto de variantes más comunes²⁰

Características	RVC (n = 932)		MLA (n = 46)		p
	n	%	n	%	
Edad					
Media (DE)	51,8	(16,7)	65,5	(12,8)	< 0,001
Mediana (intervalo)	52	(6-92)	69	(37-86)	
Quemaduras graves					
0	350	47,4	28	71,8	0,023
1-5	262	35,5	9	23,1	
6-10	97	13,1	2	5,1	
> 10	29	3,9	0	0	
Número total de nevos melanocíticos comunes					
< 20	278	55,8	30	88,2	0,002
20-50	67	13,5	3	8,8	
51-100	98	19,7	0	0	
> 100	55	11,0	1	2,9	
Presencia de nevos clínicamente atípicos					
No	608	80,2	38	95,0	0,020
Sí	150	19,8	2	5,0	
Antecedente personal de otras neoplasias					
No	842	92,9	35	77,8	< 0,001
Sí	64	7,1	10	22,2	
Historia familiar en primer grado de cáncer (no melanoma)					
No	513	63,6	18	41,9	0,004
Sí	293	36,4	25	58,1	

MLA: melanoma lentiginoso acral; RVC: pacientes con alguna de las otras tres variantes más comunes de melanoma (melanoma de extensión superficial, melanoma nodular y lentigo maligno melanoma).

noma y un cáncer de mama, se observó que el melanoma de tipo lentiginoso acral se presentaba con una frecuencia mayor que la que se encuentra en la población global de melanomas cutáneos²⁹.

Finalmente, la experiencia diaria con los pacientes con melanoma cutáneo enseña que el comportamiento biológico de un tumor tiene una cierta relación con la rapidez con la que se ha desarrollado. Este hecho ha sido caracterizado en aquellos melanomas en los cuales el paciente tiene una conciencia de su existencia (se excluyen, por lo tanto, los detectados de forma casual)^{17,18}. Se ha observado que existe un tipo de melanoma que tiene una tasa de crecimiento especialmente elevada (> 0,5 mm/mes), que representa un tercio de los melanomas en los que el paciente es consciente del tiempo de evolución y que asocian una serie de características clínicas que los hacen difíciles de diagnosticar y que justifican, al menos en parte, las tasas de mortalidad mantenidas a lo largo de los últimos años pese a las mejoras en la detección precoz³⁰. Se trata en concreto de melanomas que se desarrollan habitualmente *de novo*, que aparecen sobre todo en varones jóvenes y pacientes de edad avanzada sin relación con el sexo y en el contexto de un escaso número de nevos y sin signos de envejecimiento solar (ausencia de lentigos, de elastosis solar, etc.). Por ello parece ser una variante con una menor implicación etiológica de los factores de riesgo clásicos del melanoma. Desde el punto de vista clínico, destaca su gran variabilidad de presentación, aunque es frecuente que se trate de lesiones amelanóticas, con morfología asimétrica y clínicamente asintomáticas, por lo tanto, difíciles de diagnosticar clínicamente; sólo la reciente introducción de la evolución (E) como criterio del ABCD para detección precoz de melanoma podría ser de utilidad para el diagnóstico de este tipo de tumores (fig. 4). Histológicamente presenta datos de gran agresividad, con una histología con notable atipia así como con importante

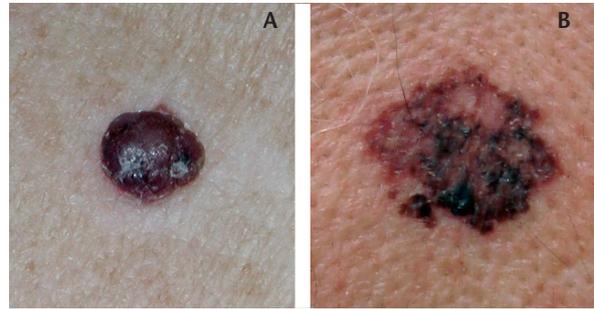


Figura 4. A) Melanoma de crecimiento rápido: 4 mm de espesor y 3 meses de evolución desde su aparición sin una lesión preexistente. B) Melanoma de larga evolución (2 años) y crecimiento lento y progresivo. Espesor de 1,2 mm.

número de mitosis y un índice de Breslow generalmente superior a 2 mm¹⁸. La caracterización de los melanomas basada en su capacidad de crecimiento junto con algunos de los datos previamente establecidos han sugerido una nueva clasificación de los melanomas (tabla 5)^{31,32}. En esta clasificación destaca la diferenciación entre los melanomas de crecimiento lento y los de crecimiento muy lento, que se corresponden con los de exposición solar intermitente y crónica, respectivamente. También la poca o nula relación que tienen los melanomas de crecimiento rápido con la exposición solar, lo que vuelve a retomar la importancia de los melanomas acrales como unos tumores especialmente relevantes. De hecho, entre los melanomas acrales, hasta un 20% tienen un crecimiento rápido (tabla 1).

En conclusión, el melanoma cutáneo es un tumor de características muy heterogéneas en todas sus dimensiones, pero en el que parece que se vislumbran unos ciertos patrones lógicos de agregación en relación con la etiopatogenia. La interrelación entre las características fenotípicas del paciente, su genotipo y la radiación solar es crucial para la comprensión de futuras nuevas clasificaciones.

Tabla 5. Clasificación de los melanomas (clínica-biológica-epidemiológica)^{31,32}

Variable	Melanoma tipo I	Melanoma tipo II	Melanoma tipo III
Incidencia	Estable	Aumento*	Aumento**
Tasa de crecimiento	Rápida (> 0,5 mm/mes)	Lenta (0,1-0,5 mm/mes)	Muy lenta (< 0,1 mm/mes)
Mutaciones <i>BRAF</i>	Ausente***	Presente	Ausente
Pronóstico	Malo	Bueno	Bueno
Detección precoz y prevención	No	Sí	Sí
Exposición solar en génesis	No	Sí	Sí
Localización	Variable	Zonas de fotoexposición intermitente, principalmente tronco	Zonas de fotoexposición crónica, principalmente cabeza y cuello
Características clínicas	Crecimiento rápido Nódulo amelanótico ¿Aspecto de la lesión precoz?	ABCDE	ABCDE

ABCDE: Asimetría, Bordes irregulares, Color variado, Diámetro mayor de 6 mm, Evolución.

*Aumento relacionado con la fotoexposición como aspecto social.

**Aumentado en edades avanzadas.

***Ausencia de *BRAF*, hipótesis todavía pendiente de ser demostrada.

BIBLIOGRAFÍA

- De Vries E, Coebergh JW. Melanoma incidence has risen in Europe. *BMJ*. 2005;331:698.
- Sáenz S, Conejo-Mir J, Cayuela A. Epidemiología del melanoma en España. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:411-8.
- Osborne JE, Hutchinson PE. Clinical correlates of Breslow thickness of malignant melanoma. *Br J Dermatol*. 2001;144:476-83.
- Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, Moreno-Picot S, Guillén C, Fortea JM. Clinicopathological analysis of 1571 cutaneous malignant melanomas in Valencia, Spain: factors related to tumour thickness. *Acta Derm Venereol*. 2006;86:50-6.
- Nagore E, Oliver V, Moreno-Picot S, Fortea JM. Primary cutaneous melanoma in hidden sites is associated with thicker tumours - a study of 829 patients. *Eur J Cancer*. 2001;37:79-82.
- Cohen HJ, Cox E, Manton K, Woodbury M. Malignant melanoma in the elderly. *J Clin Oncol*. 1987;5:100-6.
- Heenan PJ, Holman CD. A histological comparison of cutaneous malignant melanoma between the Oxford Region and Western Australia. *Histopathology*. 1982;6:703-16.
- Hersey P, Sillar RW, Howe CG, Burton RC, Darbar SV, Foster HM, et al. Factors related to the presentation of patients with thick primary melanomas. *Med J Aust*. 1991;154:583-7.
- Levine J, Kopf AW, Rigel DS, Bart RS, Hennessey P, Friedman RJ, et al. Correlation of thicknesses of superficial spreading malignant melanomas and ages of patients. *J Dermatol Surg Oncol*. 1981;7:311-6.
- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*. 2001;19:3622-34.
- Averbook BJ, Fu P, Rao JS, Mansour EG. A long-term analysis of 1018 patients with melanoma by classic Cox regression and tree-structured survival analysis at a major referral center: implications on the future of cancer staging. *Surgery*. 2002;132:589-602.
- Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Scolyer RA, Watson GF, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer*. 2003;97:1488-98.
- Hsueh EC, Lucci A, Qi K, Morton DL. Survival of patients with melanoma of the lower extremity decreases with distance from the trunk. *Cancer*. 1999;85:383-8.
- Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, Moreno-Picot S, Insa A, Fortea JM. Prognostic factors in localized invasive cutaneous melanoma: high value of mitotic rate, vascular invasion and microscopic satellitosis. *Melanoma Res*. 2005;15:169-77.
- Nagore Enguádanos E, Oliver Martínez V, Botella Estrada R, Insa Mollá A, Fortea Baixauli JM. Prognostic factors of localized malignant melanoma: study of 639 patients. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:361-7.
- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2001;19:3635-48.
- Grob JJ, Richard MA, Gouvernet J, Avril MF, Delaunay M, Wolkenstein P, et al. The kinetics of the visible growth of a primary melanoma reflects the tumor aggressiveness and is an independent prognostic marker: a prospective study. *Int J Cancer*. 2002;102:34-8.

Nagore E. La heterogeneidad del melanoma cutáneo

18. Liu W, Dowling JP, Murray WK, McArthur GA, Thompson JF, Wolfe R, et al. Rate of growth in melanomas: characteristics and associations of rapidly growing melanomas. *Arch Dermatol.* 2006;142:1551-8.
19. Hemo Y, Gutman M, Klausner JM. Anatomic site of primary melanoma is associated with depth of invasion. *Arch Surg.* 1999;134:148-50.
20. Nagore E, Pereda C, Botella-Estrada R, Requena C, Guillén C. Acral lentiginous melanoma presents distinct clinical profile with high cancer susceptibility. *Cancer Causes Control.* 2009;20(1):115-9.
21. National Institutes of Health summary of the Consensus Development Conference on Sunlight, Ultraviolet Radiation, and the Skin. Bethesda, Maryland, May 8-10, 1989. Consensus Development Panel. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:608-12.
22. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer.* 2005;41:45-60.
23. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet.* 2005;365:687-701.
24. Bastian BC, Kashani-Sabet M, Hamm H, Godfrey T, Moore DH 2nd, Bröcker EB, et al. Gene amplifications characterize acral melanoma and permit the detection of occult tumor cells in the surrounding skin. *Cancer Res.* 2000;60:1968-73.
25. Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, Jain AN, Busam K, Kageshita T, et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1878-90.
26. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med.* 2005;353:2135-47.
27. Beadling C, Jacobson-Dunlop E, Hodi FS, Le C, Warrick A, Patterson J, et al. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clin Cancer Res.* 2008;14:6821-8.
28. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:806-12.
29. Montoro A, Nagore E, García-Casado Z, Botella-Estrada R, Insa A, Lluch A, et al. Germline mutations in CDKN2A are infrequent in female patients with melanoma and breast cancer. *Melanoma Res.* 2009.
30. Garbe C, McLeod GR, Buettner PG. Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. *Cancer.* 2000;89:1269-78.
31. Lipsker D. Growth rate, early detection, and prevention of melanoma: melanoma epidemiology revisited and future challenges. *Arch Dermatol.* 2006;142:1638-40.
32. Lipsker D, Engel F, Cribier B, Velten M, Hedelin G. Trends in melanoma epidemiology suggest three different types of melanoma. *Br J Dermatol.* 2007;157:338-43.