

DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE  
BARCELONA  
2012

# EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER CUTÁNEO EN LA REGIÓN SANITARIA GIRONA

TESIS DOCTORAL  
NEUS VILAR COROMINA

DIRECTORES  
Dr. Ramon M. Pujol Vallverdú  
Dr. Rafael Marcos-Gragera





DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA  
2012

# EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER CUTÁNEO EN LA REGIÓN SANITARIA GIRONA

TESIS DOCTORAL

Presentada por NEUS VILAR COROMINA para la obtención del grado de  
Doctora en Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB)

DIRECTORES DE LA TESIS

Dr. Ramon M. Pujol Vallverdú

Dr. Rafael Marcos-Gragera



## **AGRADECIMIENTOS**

---

Agradezco a Ramon Pujol y Rafael Marcos, directores de la tesis, por todas las horas dedicadas a este proyecto, por el conocimiento que me han transmitido, por ofrecerme apoyo en los momentos difíciles y por compartir conmigo esta experiencia.

A todos los co-autores de los artículos, por su colaboración específica en hacer realidad nuestros proyectos.

A todo el personal del Servicio de Epidemiología y Registro de Cáncer del Institut Català d'Oncologia en Barcelona, en especial a Ramon Clèries por su ayuda en los análisis de supervivencia.

A todo el personal del Registro del Cáncer de Tarragona, sobre todo a Jaume Galceran.

A todo el personal del Registro del Cáncer de Girona, los cuales han contribuido con su trabajo diario y minucioso a la elaboración y confección final de datos de calidad, como los presentados en esta tesis.

A los anatomopatólogos de la Región Sanitaria Girona, en especial a Josepa Miró y Ferran Pérez, por su colaboración en la revisión de los casos.

Al personal del Hospital Sant Jaume de Olot, en especial a Josefina Felisart, por creer en el proyecto y permitirme dedicarle horas. A mis compañeros de trabajo Pep, Sílvia, Vicenta, Hug, Joan Carles, Fabian, Espe, Montse y Anna, por su ayuda, en ocasiones anónima.

A Enric Llistosella y Dolors Sitjas, del Servicio de Dermatología del Hospital Josep Trueta, por su amistad, por compartir conocimientos y experiencia.

A toda mi familia, mis padres, mis hermanos, mi abuela, mis suegros, por todas las horas robadas. A “l’avi Josep” que, con su ejemplo, me enseñó el valor del trabajo y la responsabilidad.

Finalmente a Jaume, por ser fuente de estímulo emprendedor constante, por su apoyo incondicional. Y a nuestros hijos, Ernest y Sara.

A todos, muchas gracias, sin ellos no hubiese sido posible.

## SUMARIO

---

<b>1</b>	<b>LISTADO DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>LISTADO DE TABLAS.....</b>	<b>11</b>
<b>3</b>	<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>13</b>
<b>3.1</b>	<b>Tumores queratinocíticos: carcinoma escamoso y carcinoma basocelular.....</b>	<b>16</b>
<b>3.2</b>	<b>Tumores melanocíticos: melanoma.....</b>	<b>21</b>
<b>3.3</b>	<b>Tumores hematolinfoides: linfoma cutáneo .....</b>	<b>29</b>
<b>3.4</b>	<b>Otros tumores cutáneos: tumores neuroendocrinos, de los anejos y de los tejidos blandos.....</b>	<b>34</b>
<b>4</b>	<b>JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS .....</b>	<b>51</b>
<b>5</b>	<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>55</b>
<b>6</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>57</b>
<b>7</b>	<b>MÉTODOS Y RESULTADOS.....</b>	<b>59</b>
	<b>Artículo 1: Cáncer cutáneo distinto de melanoma: tendencia de la incidencia poblacional en Girona, 1994-2007 .....</b>	<b>59</b>
	<b>Artículo 2: Rising trends in incidence of cutaneous malignant melanoma and their future projections in Catalonia, Spain: increasing impact or future epidemic? .....</b>	<b>67</b>
	<b>Artículo 3: Rápido incremento de la incidencia del melanoma in situ en Girona (España) 1994-2005. ¿Efectividad de las campañas de diagnóstico precoz?.....</b>	<b>73</b>
	<b>Artículo 4: Carcinoma de células de Merkel cutáneo: incidencia y supervivencia poblacional, 1995-2005 .....</b>	<b>77</b>
<b>8</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>81</b>

<b>9</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>95</b>
<b>10</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>99</b>
<b>11</b>	<b>ANEXO.....</b>	<b>117</b>
	<b>Artículo: Linfomas primarios cutáneos: incidencia y supervivencia poblacional, 1994-2004.....</b>	<b>119</b>



## 1 LISTADO DE ABREVIATURAS

---

CCNM	Cáncer cutáneo no melanoma
CCM	Carcinoma de células de Merkel
CB	Carcinoma basocelular
CDC	Centers for Disease Control
CEC	Carcinoma escamoso cutáneo
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades. Décima revisión
DFSP	Dermatofibrosarcoma protuberans
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EUA	Estados Unidos de America
HAART	Highly active antiretroviral therapy (Terapia antiretroviral altamente activa o de gran actividad)
IARC	International Agency for Research on Cancer (Agencia internacional de investigación sobre cáncer)
IC95%	Intervalo de confianza del 95%
ICD-O3	International Classification of Diseases for Oncology. Third edition
LC	Linfoma cutáneo
LCACG	Linfoma cutáneo anaplásico de células grandes
LCCB	Linfoma cutáneo de células B
LCCT	Linfoma cutáneo de células T
LNH	Linfoma no Hodgkin
MF	Micosis fungoide
MIS	Melanoma in situ
MM	Melanoma cutáneo

NK	Natural killer
OMS	Organización mundial de la salud
OR	Odds ratio
PCA	Porcentaje de cambio anual
PL	Pitiriasis liquenoide
PUVA	Psoralenos-ultravioleta A
RCG	Registro de cáncer de Girona
RR	Riesgo relativo
RSGi	Región sanitaria Girona
SEER	Surveillance epidemiology and end results
SIDA	Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida
SK	Sarcoma de Kaposi
SO	Supervivencia observada
SR5%	Supervivencia relativa a los 5 años (porcentaje)
SS	Síndrome de Sézary
TA	Tasa ajustada por edad a la población estándar mundial
TB	Tasa bruta de incidencia
VHH-8	Virus herpes humano tipo 8
VIH	Virus inmunodeficiencia humana
VPH	Virus del papiloma humano

## 2 LISTADO DE TABLAS

---

Tabla 1. Clasificación del cáncer de piel según la OMS y su codificación .....	15
Tabla 2. Clasificación OMS-EORTC de linfomas cutáneos primarios y su codificación ...	30
Tabla 3. Clasificación de los tumores cutáneos “raros” y su codificación .....	35
Tabla 4. Clasificación de los tumores anexiales y su código según la CIE-O-3 .....	38
Tabla 5. Tumores cutáneos de partes blandas y su codificación .....	43
Tabla 6. Tipos de sarcomas de Kaposi .....	46



### 3 INTRODUCCIÓN

---

El cáncer es uno de los principales problemas de salud de la comunidad en los países occidentales. El conocimiento de su impacto en la población y de sus tendencias ha de ser la base de cualquier estrategia de prevención y control de la enfermedad (1).

El estudio del cáncer en una comunidad obliga a disponer de fuentes de información, como son las procedentes de los registros de mortalidad e incidencia. La fuente de información de la incidencia del cáncer es, por excelencia, el registro poblacional. Éste se puede definir como un sistema de información que se nutre de la recogida de datos continuada y sistemática sobre los casos nuevos de cáncer que aparecen en un área geográfica determinada. Un registro de cáncer recoge y almacena la información de los nuevos casos de cáncer de forma homogénea, la actualiza y está en condiciones de utilizarla (2;3).

El **Registro Poblacional de Cáncer de Girona (RCG)** es un registro de base poblacional que abarca la Región Sanitaria Girona (RSGi), que corresponde a la provincia de Girona, excepto la comarca de la Cerdaña. La población cubierta por el RCG, según el padrón continuo de 2006, fue de 687.331 habitantes. Las fuentes de información del registro son todos los hospitales y los laboratorios de anatomía patológica de la RSGi, así como los centros de referencia situados fuera de ésta. La exhaustividad estimada del registro es del 96,3% (1).

El **cáncer de piel** constituye el tumor maligno más frecuente en la raza blanca a nivel mundial (4).

Los cánceres de piel son responsables de más de la mitad de todas las neoplasias malignas diagnosticadas en los Estados Unidos (EUA) de acuerdo con la Sociedad Americana de Cáncer. Tienen un impacto fundamental sobre los costes de la salud pública. Además de la

carga de mortalidad, el tratamiento se asocia con una considerable morbilidad y trastornos estéticos.

El estudio epidemiológico del cáncer cutáneo tiene aplicaciones e implicaciones: la contribución a la planificación de los servicios sanitarios y la evaluación del efecto de las intervenciones sanitarias en el ámbito asistencial (supervivencia), de prevención primaria (incidencia) y prevención secundaria (incidencia del cáncer invasor y mortalidad) (5).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el cáncer de piel se clasifica en 6 tipos de tumores (6):

- queratinocíticos
- melanocíticos
- hematolinfoides
- anexiales, neurales/neuroendocrinos (como el carcinoma de células de Merkel) y de tejidos blandos. Estos tres últimos grupos son poco frecuentes y son denominados “tumores cutáneos raros”.

Tabla 1. Clasificación del cáncer de piel según la OMS (6) y su codificación (7)

<b>Grupos de cáncer cutáneo</b>	<b>Códigos morfológicos CIE-O-3 *</b>
Tumores queratinocíticos	8050-8084; 8090-8097
Tumores melanocíticos	8720-8723, 8730, 8740-8746, 8761, 8770-8774, 8780
Tumores hematolinfoides	9670, 9671, 9675, 9680, 9684, 9690, 9691, 9695, 9698, 9699, 9700, 9701, 9702, 9705, 9708, 9709, 9714, 9718, 9719, 9727-9729, 9827, 9836, 9837
Tumores neurales	8240, 8246, 8247, 9503, 9540, 9560, 9580
Tumores anexiales o de los anejos	8110, 8200, 8211, 8400, 8401, 8403, 8407-8410, 8480, 8542, 8940
Tumores de tejidos blandos	8832, 8890, 9120, 9140

\* CIE-O-3: Clasificación Internacional de las Enfermedades para la Oncología, tercera edición

### **3.1 Tumores queratinocíticos: carcinoma escamoso y carcinoma basocelular**

Son tumores derivados de la proliferación de los queratinocitos epidérmicos y de los anejos. Este grupo de tumores formado por el carcinoma escamoso (CEC) y el carcinoma basocelular (CB) se referencia a menudo como cáncer cutáneo no melanoma (CCNM).

Se desconoce la incidencia exacta de CCNM debido a que, a diferencia de otras neoplasias, no se comunica de forma rutinaria a los registros o porque son pocos los registros poblacionales que recogen de forma sistemática datos de este tumor (8). Si bien se sabe que, en conjunto, representa aproximadamente el 95% de todos los tumores malignos de la piel (9), de los cuales el 70% son CB. Aunque su tasa de mortalidad es baja, representa un importante problema de salud pública. El factor etiológico principal es la radiación ultravioleta presente en la luz solar que causa alteraciones en el ADN.

No se conocen lesiones precursoras del CB, en cambio son bien conocidas las queratosis actínicas y la enfermedad de Bowen (carcinoma escamoso in situ) como lesiones precursoras de CEC.

#### **Carcinoma escamoso**

El CEC se origina de la proliferación maligna de los queratinocitos de la epidermis. Si bien es menos frecuente que el CB, conlleva riesgo de metástasis.

Típicamente aparece en áreas fotoexpuestas, como cabeza y cuello, antebrazos y dorso de las manos y piernas. Sus lesiones precursoras son las queratosis actínicas, la enfermedad de Bowen (CEC in situ en piel) y la eritroplasia de Queyrat (CEC in situ en mucosa genital).

Constituye el segundo cáncer de piel más frecuente, después del CB. Según datos estimados de la Sociedad Americana de Cáncer se calculan de 1 a 1,3 millones de casos de CCNM por



año en Estados Unidos (EUA), de los cuales aproximadamente el 20-25% corresponden a CEC (10;11).

Varios trabajos señalan el aumento de la incidencia del CEC sugiriéndose como posibles causas la mejora en la detección del tumor y la mayor exposición a la radiación ultravioleta (a través del mayor uso de las cabinas de bronceado, de mayor tiempo de permanencia al aire libre, de los cambios en el estilo de vestir y de la depleción de la capa de ozono) (12;13). Es probable que la tendencia continúe aumentando como resultado de una disminución creciente de la capa de ozono y del envejecimiento de la población.

La incidencia del tumor se incrementa en las zonas geográficas cercanas al Ecuador. En Australia, por ejemplo, se detectan anualmente 1035 y 472 casos por 100.000 hombres y mujeres respectivamente (14). En cambio en Finlandia la incidencia ajustada a la edad para hombres y mujeres es tan solo de 6 y 4 por 100.000 habitantes-año, respectivamente (15).

El CEC se encuentra fuertemente asociado con la edad avanzada y se observa un aumento brusco de su incidencia después de los 40-45 años (11). La incidencia en las personas mayores de 75 años es de 5 a 10 veces más alta que en los grupos más jóvenes, y de 50 a 300 veces superior que en los menores de 45 años (16;17).

El CEC es 2 veces más frecuente en los hombres que en las mujeres, probablemente como resultado de la mayor exposición de los hombres a la radiación ultravioleta durante toda su vida.

La raza caucásica es la más afectada (18). Las personas de piel blanca, ojos azules, cabello claro y dificultad para broncearse, es decir, con fototipos bajos, corren mayor riesgo.

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de CEC es la edad y la exposición solar acumulada (principalmente a la luz ultravioleta B). En cambio la exposición solar intensa e intermitente es el principal factor de riesgo para el CB y el melanoma (18).

Otros factores de riesgo para el desarrollo de CEC, a parte de la edad avanzada y la fotoexposición acumulada, son:

- la radiación ultravioleta usada en las cabinas de bronceado (19;20) o en el tratamiento con psoralenos (PUVA) (21)
- la radiación ionizante. El riesgo es mayor, y dependiente de la dosis, en aquellas localizaciones con mayor exposición solar. La radiación afecta más a la capa basal de la epidermis que a las capas superficiales, de modo que existe un riesgo relativo superior para CB comparado con CEC en los grupos expuestos (22)
- la inmunosupresión crónica (por ejemplo secundaria a trasplante de órganos sólidos, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) , tratamientos prolongados con corticoides) incrementa la incidencia de CEC (23), y es superior con la duración y el grado de inmunodepresión
- la inflamación crónica de la piel (en cicatrices, quemaduras, úlceras crónicas, dermatosis inflamatorias como el liquen escleroso y atrófico...)
- la exposición crónica a arsénico
- enfermedades hereditarias como el xeroderma pigmentoso, la epidermólisis ampullosa, el albinismo, la epidermodisplasia verruciforme, entre otras
- la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en individuos predispuestos genéticamente (por ejemplo aquellos con epidermodisplasia verruciforme)

La medida preventiva más eficaz es la protección de la exposición solar. Es probable que una protección solar suficiente que comience en la primera infancia pueda prevenir la mayoría de los CEC. Esto requiere establecer patrones de conducta a una edad temprana, como aplicación de filtro solar, uso de sombreros y vestidos protectores y evitar la exposición al sol durante las horas de máxima intensidad. Estas medidas preventivas

deberían de mantenerse a lo largo de toda la vida para prevenir el desarrollo de CEC y de sus lesiones precursoras. Se espera que el tratamiento de las lesiones precursoras (queratosis actínicas, enfermedad de Bowen, eritroplasia de Queyrat) reduzca la incidencia de CEC.

### **Carcinoma basocelular**

El CB se desarrolla a partir de los queratinocitos de la capa basal de la epidermis y de los anejos. Si bien tiene un bajo potencial metastático, es localmente invasivo, agresivo y destruye la piel y las estructuras circundantes.

Es el cáncer más frecuente en la raza blanca.

Se presenta sobre todo en áreas fotoexpuestas de individuos de piel clara (el 70% aparece en la cara), si bien un tercio de los casos aparece en regiones del cuerpo que sólo presentan una exposición solar intermitente, como el tronco y las piernas. No se conocen lesiones precursoras.

Aunque la mayoría de casos corresponden a adultos, el tumor también puede desarrollarse en niños.

La incidencia no se conoce con exactitud ya que los registros poblacionales de cáncer no recogen datos de este tumor de forma sistemática.

Aproximadamente el 40% de pacientes que han padecido un CB desarrollarán otra lesión en los cinco años siguientes (24;25).

El CB es frecuente en caucásicos y muy infrecuente en la población negra o en otras de piel oscura. Según la Sociedad Americana de Cáncer, en EUA, la incidencia del CB se ha incrementado un 10% por año, y el riesgo de desarrollar un CB a lo largo de la vida es del 30%. Este incremento de la incidencia a lo largo del tiempo también se ha descrito en otros países como Canadá, Finlandia y Australia (15;26;27).

Es conocido el aumento de la incidencia con la edad. Es importante señalar que en norteamericanos menores de 40 años la incidencia del CB también parece estar aumentando, especialmente en las mujeres (28).

La incidencia en hombres es un 30% superior que en mujeres (15).

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar CB, la exposición solar, sobre todo a la luz ultravioleta B (290 a 320 nm), es el más importante, especialmente en personas de piel y ojos claros, edad avanzada y el antecedente de numerosas quemaduras solares (29). El tipo, cantidad y tiempo de exposición solar asociado a un incremento del riesgo de CB no está claramente definido. Parece ser que la fotoexposición en la infancia es más importante que la exposición al sol en edades adultas de la vida (30). La utilización de cabinas de bronceado, especialmente en mujeres jóvenes, puede incrementar el riesgo para el desarrollo de CB precoces (31).

Otros factores de riesgo para el desarrollo de CB son la PUVA-terapia (si bien el riesgo es menor que para el desarrollo de CEC), la exposición crónica a arsénico (32), las radiaciones ionizantes (24), la inmunosupresión crónica (en los trasplantados de órganos sólidos el riesgo de desarrollar CB es lineal, mientras que para el desarrollo de CEC es exponencial) (33), enfermedades hereditarias (como el síndrome del nevo basocelular o síndrome de Gorlin).

La prevención del CB pasa por la protección de la exposición solar.

### 3.2 Tumores melanocíticos: melanoma

El melanoma (MM) es el tumor maligno originado en los melanocitos. Su incidencia ha aumentado en las últimas décadas en todos los países que disponen de registros poblacionales de cáncer fiables. Constituye uno de los tipos más frecuentes de cáncer en adultos jóvenes (34), lo que lo convierte en un problema sanitario de primera magnitud. Hasta una quinta parte de los pacientes acaba desarrollando metástasis, que suelen causar la muerte. Sin embargo, una detección precoz y un tratamiento quirúrgico adecuado consiguen curar más del 90% de los casos de melanoma de bajo riesgo (Breslow < 1 mm). Los programas de detección precoz y la mejora de las técnicas diagnósticas, así como los nuevos tratamientos inmunológicos para estadios avanzados de la enfermedad, pueden influir sobre el pronóstico futuro de este tumor.

#### Incidencia

En los EUA, es el quinto cáncer más frecuente en hombres y el séptimo en mujeres (35), lo que representa alrededor del 5% del total de cánceres. El MM es el tipo de cáncer más frecuente en mujeres de raza blanca de 25 a 29 años. La incidencia de MM se ha triplicado en la población blanca de EUA en los últimos 20 años, y se estima que en 2010 se habrán diagnosticado aproximadamente 68.130 nuevos casos (38.870 hombres, 29.260 mujeres) (35). Datos del programa SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) entre 2003 y 2007, señalan una incidencia de MM en la población blanca norteamericana de 29,7 casos en hombres y 19,1 en mujeres por 100.000 habitantes y año (36). El porcentaje de incremento anual en EUA se sitúa en el 3,1% desde 1992 a 2004 (37).

El MM afecta a individuos relativamente jóvenes, con una media de edad en el momento del diagnóstico de 52 años. Más del 25% de los casos son personas menores de 45 años. La incidencia aumenta con la edad, sobre todo en los hombres. En EUA las mujeres tienen una

incidencia relativamente más alta antes de los 40 años. Después de esa edad, la incidencia es más alta en los hombres y la diferencia se vuelve notoria con el avance de la edad.

La tasa de incidencia en Australia sigue siendo la más alta del planeta, con aproximadamente 35 casos por 100.000 habitantes y año en el 2000. Analizando por grupos de edad, en las cohortes jóvenes (que pueden haber sido influenciadas por las campañas de salud pública desarrolladas en los últimos 20 años), parece que están disminuyendo tanto la incidencia como la mortalidad (38). En los países más desarrollados de Europa la incidencia empezó a aumentar a partir de la década de 1950, probablemente por la mayor capacidad económica que permitió los viajes hacia países del sur para tomar el sol.

La incidencia del MM también aumenta a nivel internacional. La tasa de incidencia ajustada por edad a la población estándar mundial ha pasado de 2,3 y 2,2 casos (hombres y mujeres, respectivamente) por 100.000 habitantes en el año 1990, a 3,1 y 2,8 (hombres y mujeres, respectivamente) por 100.000 en el año 2008 (39;40). Entre principios de 1970 y 2000, la incidencia de MM en Europa central se incrementó de 3-4 casos/100.000 habitantes-año a 10-15/100.000 habitantes-año (41). A diferencia de Norte America y Australia, la incidencia de MM en Europa es superior en mujeres que en hombres (42).

Algunos trabajos sugieren que este aumento de incidencia se debería a un mayor despistaje de las lesiones pigmentadas, que conduciría a un mayor número de biopsias cutáneas y a la detección de formas más indolentes de MM (Breslow < 1mm) (43;44). Sin embargo un estudio del SEER, analizando la población blanca entre los años 1992 y 2004, describe un aumento de la incidencia de MM para todos los grosores y en todos los niveles socioeconómicos (37). Por tanto sugieren que el aumento de la incidencia de MM no sólo es atribuible a un mayor cribado.

## Mortalidad

En EUA las tasas de mortalidad por MM se mantienen estables o incluso aumentan con el tiempo a pesar de los programas de cribado o detección precoz (45). Desde 1969 hasta 1999 la mortalidad disminuyó en el grupo de hombres y mujeres cuyas edades estaban comprendidas entre los 20 y los 44 años (45). Sin embargo las tasas de mortalidad en los hombres mayores de 65 años, que suponen el 20% de todos los casos, aumentaron un 157% durante el mismo periodo. Las estadísticas americanas sobre cáncer demuestran que el MM se asocia con la segunda mayor tasa de mortalidad entre las personas de 65 o más años (entre 1973-1997), sobre todo en el caso de los varones.

Los datos de mortalidad guardan paralelo con los datos de incidencia; los hombres mayores presentan las tasas de mortalidad más altas.

Aunque las tasas de mortalidad en personas mayores, sobre todo en hombres, están aumentado, las tasas en personas más jóvenes y en mujeres se mantienen estables o, incluso, disminuyen (45).

La disminución de la mortalidad en el grupo de jóvenes puede ser resultado de los esfuerzos de las campañas de educación de los últimos 30 años, con el objetivo de concienciar a la población de los riesgos del MM, y destinadas a mejorar la detección precoz del mismo, ya que su tratamiento no ha cambiado de forma sustancial en los últimos años. Esta tendencia a una disminución de las tasas de mortalidad se demostró en Australia en el grupo de hombres y mujeres de 35 a 42 años para los años 1980-2002 con un reducción del 2,4% y 2,9% anual, respectivamente (46).

A nivel internacional la supervivencia del MM es superior en aquellos países más desarrollados donde los esfuerzos educacionales se han traducido en mejorar la detección precoz y, en consecuencia, en la potencial curación de aquellos tumores más delgados (47).

En conclusión, parece que las campañas de salud pública realizadas durante los últimos 20 años pueden haber influido sobre la incidencia y la mortalidad. Las valoraciones futuras deberán incluir otros indicadores como el estadio y el espesor del MM en el momento del diagnóstico. En un futuro se hará más énfasis en la epidemiología molecular, lo que permitirá comprender la base molecular de las variaciones fenotípicas del MM y la correlación entre los datos epidemiológicos y las alteraciones moleculares.

### Factores de riesgo

Los factores de riesgo para desarrollar MM son resultado de la conjunción de factores genéticos y ambientales. Dicha conjunción explica la amplia variación de la incidencia del tumor en diferentes grupos y áreas geográficas:

- la incidencia de MM en hombres blancos, hispanicos, asiáticos, negros y americanos nativos fue de 27.2, 4.5, 1.7, 1.1 y 4.1 por 100.000 habitantes-año, respectivamente (datos del SEER desde 2000 a 2004) (48)
- las lesiones en las extremidades inferiores, así como las acrales, fueron más frecuentes en los grupos de raza distinta a la blanca (48)
- el incremento de la incidencia de MM estuvo asociado con un índice de luz ultravioleta mayor y con una latitud menor sólo en blancos no-hispanicos. No se demostró evidencia entre exposición a luz ultravioleta e incidencia en negros o poblaciones hispanicas (49).

#### 1. Exposición solar y radiación ultravioleta.

Constituye un factor de riesgo mayor como lo demuestran:

- las tasas más altas de MM se dan en personas con exposición solar intensa repetida. La mayoría de casos se desarrollan en piel fotoexpuesta, sobre todo en aquellas áreas más susceptibles a la quemadura solar. La mayor penetración de la luz ultravioleta en la piel



resulta en un mayor riesgo para el desarrollo de MM. Los individuos de piel oscura tienen tasas menores de MM (50)

- la exposición intensa e intermitente, así como las quemaduras solares durante la infancia o adolescencia, están fuertemente asociadas con un incremento del riesgo de MM, mientras la exposición ocupacional no confiere un riesgo aumentado (51)

- la reducción en la exposición solar que sigue al diagnóstico de un MM primario, junto con los cambios en el comportamiento individual, puede disminuir significativamente la probabilidad de un segundo MM (52)

- ajustando por fototipo de piel, la incidencia geográfica de MM es mayor en áreas cercanas al Ecuador y disminuye proporcionalmente con el distanciamiento de éste, correspondiéndose con un menor nivel de exposición ultravioleta (53).

2. Radiación ultravioleta-A versus ultravioleta-B: la radiación ultravioleta-B (290-320nm) parece más fuertemente asociada al desarrollo de MM que la ultravioleta-A (320-400 nm). Esta asociación se sustenta por la mayor incidencia de MM en áreas cercanas al Ecuador (donde la radiación ultravioleta-B es más intensa) que en latitudes lejos de éste. Si bien la radiación ultravioleta-B parece ser más importante que la ultravioleta-A para el desarrollo de MM, merece la pena señalar la relación causal entre exposición a ultravioleta-A (por el uso de cabinas solares o el tratamiento con PUVA) y el desarrollo de MM.

3. Patrón y tiempo de exposición solar: mientras el CCNM se asocia con la exposición solar acumulada y se presenta en aquellas áreas más expuestas al sol (cara, dorso de las manos, antebrazos), el MM se asocia con la exposición solar intensa e intermitente y suele presentarse en aquellas áreas anatómicas expuestas esporádicamente (como la espalda en hombres y las piernas en mujeres) (54). Esta asociación entre exposición solar intermitente puede no ser cierta para todas las zonas anatómicas, por ejemplo, los MM de cabeza y cuello son más frecuentes en pacientes con altos niveles de exposición solar ocupacional (55). La

exposición al sol durante la infancia parece ser muy importante. Los individuos con antecedentes de quemaduras solares en la infancia o adolescencia tienen mayor riesgo de desarrollar MM (56). Las personas que migraron desde el norte hacia latitudes cercanas al Ecuador tienen mayor incidencia de MM, sobre todo aquellas que eran niños en el momento de la migración (57).

4. Cabinas solares: en el año 2009 la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la OMS clasificó la luz ultravioleta emitida por las cabinas solares como un carcinógeno humano, basado en la evidencia de múltiples estudios (58):

- un estudio sueco con 571 pacientes afectados de MM mostró una odds ratio (OR) elevada para aquellos casos con uso regular de cabinas solares, sobre todo cuando el uso de estas cabinas se empezó a edades tempranas de la vida (59)

- una revisión sistemática y un metanálisis de 9 casos control y 1 estudio de cohorte mostraron un riesgo de desarrollar MM significativamente aumentado a causa del uso de cabinas solares (60)

- un metanálisis de estudios observacionales encontró un riesgo de MM un 75% mayor en aquellos individuos que utilizaron cabinas solares antes de los 35 años (61).

5. PUVA terapia: la exposición a psoralenos vía oral y radiación ultravioleta-A (PUVA) utilizada en el tratamiento de la psoriasis comporta un riesgo tardío de MM. Así, en una serie multicéntrica de 1380 pacientes con psoriasis sometidos a PUVA en 1975 y 1976, la incidencia de MM no fue superior a la esperada en la población general en los primeros 15 años. Sin embargo, la incidencia de MM aumentó 5 veces entre los 16 y 20 años de seguimiento, y más de 12 veces a la esperada después de 20 años de seguimiento (62).

6. Nevos: aunque algunos nevos son precursores de MM, existen marcadores que indican un riesgo aumentado de desarrollo de MM:

- Número de nevos: un individuo con 50 a 100 nevos tiene incrementado el riesgo de MM, con un riesgo relativo (RR) de 5 a 17 (63).
- Riesgo de transformación maligna: la tasa anual de transformación de cada nevo en MM se sitúa entre 0.0005% en menores de 40 años a 0.003% en mayores de 60 años (64). El riesgo de transformación de cualquier nevo a lo largo de la vida a la edad de 80 años es de 0.03% en hombres y de 0.009% en mujeres, aproximadamente (64;65).
- Nevos atípicos: un nevo clínicamente atípico puede desarrollarse desde un nevo clínicamente normal o bien aparecer displásico desde el primer momento (66). Los nevos atípicos tienen importancia por su asociación a MM (67). Las personas con nevos atípicos tienen de 3 a 20 veces más riesgo de desarrollar MM que la población general (68). De todos los MM, aproximadamente un 10-20% se desarrollan a partir de nevos clínicamente atípicos. El número de nevos atípicos es un potente predictor del riesgo de MM en cualquier lugar de la piel (67).

#### 7. Historia personal o familiar de MM:

- El antecedente personal de MM supone un incremento de riesgo para un segundo MM primario (80-6). Aunque el riesgo es mayor en el primer año después del diagnóstico, existe un incremento progresivo a lo largo del tiempo, y se estima un riesgo de desarrollar un segundo MM del 2 al 11% a los cinco años (81,83). Se calcula que el 30% de aquellos pacientes con dos MM cutáneos primarios desarrollará un tercer MM dentro de los cinco años siguientes (84).
- Melanoma familiar: aproximadamente un 10% de los MM son familiares (69). Algunos casos de MM familiar tienen lugar en el seno del síndrome familiar de múltiples nevos atípicos y MM (FAMMM, de las siglas en inglés Familial Atypical Multiple Mole and Melanoma) en cuyos miembros pueden detectarse mutaciones de p16, BRAF o MC1R. También tienen mayor riesgo para desarrollar MM los pacientes con el síndrome del nevo

atípico o displásico (AMS, Atypical Mole Syndrome), es decir, personas con 50-100 o más nevos, como mínimo alguno de  $\geq 8$ mm de diámetro, con características clínicas atípicas, sin antecedente familiar o personal de MM (70).

### Prevención

La conciencia de la población sobre la relación entre MM y exposición ultravioleta está mejorando, pero todavía existe una brecha sustancial entre conocimiento y conducta.

La estrategia de prevención primaria debe estar orientada a la exposición segura al sol, que consiste en limitar su exposición y prevenir la quemadura solar, sobre todo en la niñez y la adolescencia, cuando el riesgo es máximo. Se recomienda evitar las horas de máxima insolación, utilizar sombreros de ala ancha, indumentaria protectora y la aplicación de crema o filtro solar. Merece la pena insistir en el uso de filtros solares que protejan de la radiación ultravioleta-B (responsable de las quemaduras solares) y también de la radiación ultravioleta-A, que llega de 10 a 100 veces más a la superficie terrestre y contribuye también a la patogénesis del MM (71).

Además se debe hacer hincapié en la detección precoz, mediante autoexámenes regulares de la piel y a través del conocimiento de los signos y los síntomas tempranos de la enfermedad. Se debe educar a la población general sobre la autoexploración; cualquier cambio subjetivo u objetivo en la apariencia de un nevo o la aparición de un nevo nuevo después de los 40 años debe de ser motivo de consulta al dermatólogo.

El objetivo de la prevención secundaria es el diagnóstico precoz de las lesiones, cuando todavía son curables, que reduce la morbimortalidad relacionada con MM. La identificación de los pacientes de riesgo para controles periódicos es esencial. Los factores de riesgo incluyen una historia personal o familiar de MM, más de 10 nevos clínicamente atípicos, más de 50-100 nevos, antecedentes de quemaduras solares en las dos primeras décadas de la

vida, edad avanzada, sexo masculino, y fototipos claros (piel clara, dificultad para broncearse, tendencia a la quemadura solar o a desarrollar efélides, ojos azules o verdes, cabello rubio o pelirrojo).

### **3.3 Tumores hematolinfoides: linfoma cutáneo**

El término linfoma cutáneo primario define aquellos linfomas que se desarrollan en la piel sin evidencia de afectación extracutánea en el momento del diagnóstico tras una estadificación completa.

Los linfomas cutáneos (LC) son proliferaciones clonales de linfocitos T o B neoplásicos y, con menos frecuencia, de linfocitos citolíticos naturales (natural killer, NK) o de células dendríticas plasmacitoides.

Incluyen un grupo de procesos dermatológicos con manifestaciones clínicas, curso evolutivo y pronósticos muy diversos, cuyo único denominador común es la presencia de proliferaciones clonales linfocitarias localizadas en piel durante un tiempo que permita su diagnóstico (mínimo de 6 meses).

Afectan principalmente a personas de mediana edad y ancianas.

Presentan un cuadro clínico y un pronóstico completamente diferentes al de los linfomas sistémicos (similares desde el punto de vista histológico).

Las clasificaciones de los linfomas se han ido adaptando a los conocimientos del momento que, inicialmente fueron clínicos, posteriormente clínico-patológicos y, ya más recientemente, inmunopatológicos o de biología molecular. A partir de la clasificación de linfomas cutáneos primarios de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (72) y de la clasificación de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (73;74) se creó una clasificación de

consenso. Esta primera clasificación común OMS-EORTC (75) categoriza las entidades según el linaje celular y luego según una combinación de morfología, inmunofenotipo, características genéticas y síndromes clínicos. Consensúa una clasificación conveniente para dermatólogos, hematólogos y oncólogos e individualiza mejor los linfomas cutáneos primarios con sus peculiaridades diagnóstico-terapéuticas.

Tabla 2. Clasificación OMS-EORTC de linfomas cutáneos primarios (75) y su codificación (7)

<b>Linfomas cutáneos</b>	<b>Códigos morfológicos CIE-O-3*</b>
Neoplasia linfoide de células maduras T (LCCT) y NK	
- Micosis fungoide/síndrome de Sézary	9700, 9701
- Linfoma/leucemia de células T del adulto	9827
- Proliferaciones linfoides cutáneas CD30+	9714, 9718
- Linfoma de células T subcutáneo similar a paniculitis	9708
- Linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal	9719
- Linfoma de células T periféricas, inespecífico	9702, 9705, 9709
Neoplasias linfoides de células maduras B (LCCB)	
- Linfoma cutáneo de la zona marginal	9670, 9671, 9699
- Linfoma folicular cutáneo	9690, 9691, 9695, 9698
- Linfoma B difuso de células grandes cutáneo	9675, 9680, 9684
Neoplasias linfoides de células precursoras	
- Neoplasias hematodérmicas CD4+/CD56+ (linfoma de células NK blásticas)	9727, 9837, 9729, 9836, 9728

\* CIE-O-3: Clasificación Internacional de las Enfermedades para la Oncología, tercera edición

Aproximadamente el 25% de todos los casos de linfomas no Hodgkin (LNH) se presentan en una localización extranodal sin afectación sistémica. La piel es el segundo lugar, en frecuencia, de afectación primaria extranodal (76). O lo que es lo mismo, los LC constituyen el segundo grupo de linfomas extraganglionares más frecuentes después de los linfomas gastrointestinales primarios (77).

La incidencia global de los LC en los países occidentales es de 0,5 a 1 caso por 100.000 personas-año (78). De estos, aproximadamente el 20% representan linfomas cutáneos primarios de células B (LCCB) (75;79).

### **Linfomas de células T**

Los linfomas cutáneos de células T (LCCT) son LNH que se caracterizan por la presencia de un clon dominante de linfocitos T en la piel y representan aproximadamente un 75-80% de todos los LC.

La **Micosis Fungoide** (MF) es el LC más frecuente: supone el 50% del total de LC. Su incidencia anual es aproximadamente de 6 casos por millón de personas-año, que representa alrededor del 4% de todos los casos de LNH (80). De acuerdo al SEER la incidencia de la MF se ha estado incrementando desde 1973 (80). Las razones pueden ser debidas a una mejor detección de la enfermedad, cambios en la clasificación o a un incremento de los agentes etiológicos subyacentes.

El pico de edad de presentación se sitúa habitualmente por encima de la quinta o sexta décadas de la vida, siendo dos veces más frecuente en hombres que en mujeres (relación 2:1) (81). La enfermedad es más común en la raza negra (82;83). Aunque la MF es una

enfermedad típicamente de pacientes mayores, puede aparecer en edades inferiores a los 35 años con hallazgos clínicos y curso similares (84;85).

El **Síndrome de Sézary** (SS) es la variante leucémica más agresiva de LCCT donde existe un número significativo de células malignas (células de Sézary) circulando en sangre periférica (86). La incidencia de SS es significativamente inferior a la de la MF, siendo aproximadamente de 0,3 casos por millón de personas-año (80).

La causa de la MF y del SS no está clara (87). Distintas hipótesis señalan alteraciones genéticas y epigenéticas (88;89). Se han identificado anormalidades clonales en células tumorales, sobre todo deleciones y translocaciones que afectan distintos cromosomas (90-93). También se han encontrado asociaciones con antígenos de histocompatibilidad entre la MF y el SS, sugiriendo una posible predisposición genética (94-96).

La biopsia cutánea es la prueba más importante para establecer el diagnóstico de MF (97). A menudo se requieren múltiples biopsias.

Las **Proliferaciones Linfoides Cutáneas CD30+** ocupan el segundo lugar en frecuencia; representan aproximadamente el 30% de los LCCT:

El linfoma cutáneo anaplásico de células grandes (LCACG) es aquel confinado a la piel en pacientes sin enfermedad linfoproliferativa preexistente. Morfológicamente es indistinguible del linfoma anaplásico de células grandes sistémico. El LCACG representa aproximadamente el 10% de todos los LCCT y afecta a adultos predominantemente, siendo raro en niños (98). La edad media al diagnóstico son los 55 años (99). Su diagnóstico se sustenta en la biopsia cutánea en relación con las características clínicas que presenta la enfermedad.



La papulosis linfomatoide (PL), clínicamente caracterizada por lesiones papulares recurrentes y autoinvolutivas, representa el polo benigno del espectro de proliferaciones linfoides cutáneas CD30+ (100;101).

### **Linfomas de células B**

Los linfomas cutáneos de células B (LCCB) representan aproximadamente el 20-25% de todos los LC. Son aquellos linfomas de células B que afectan la piel sin evidencia de enfermedad extracutánea en el momento del diagnóstico. Constituyen un grupo heterogéneo de entidades clasificadas en 3 grupos: linfomas de la zona marginal, linfomas foliculares y linfomas B difusos de células grandes (75). Por lo general tienen un comportamiento clínico indolente, aunque las recurrencias cutáneas no son excepcionales. Sólo ocasionalmente puede observarse el desarrollo de enfermedad extracutánea (102). En comparación con los linfomas de linfocitos B ganglionares, la mayoría de los LCCB son linfomas poco agresivos.

El **linfoma folicular primario cutáneo** es el más común de los LCCB, representando aproximadamente el 60% de éstos (72;103;104). Aunque puede afectar a pacientes de tan sólo veinte años (103;105), es principalmente una enfermedad que afecta a personas de edad media y avanzada. La media de edad al diagnóstico es de 51 años y muestra un predominio en varones (relación hombre: mujer de 1,5:1) (81;106).

El **linfoma de la zona marginal primario cutáneo** se presenta en la quinta o sexta décadas de la vida, aunque también se han descrito casos en pacientes de tan sólo quince años (103;107). No se conocen claramente los factores de riesgo para su desarrollo, pero se ha postulado una asociación entre éste y agentes infecciosos como *Borrelia burgdorferi* (108) y procesos autoinmunes (109), si bien los datos hasta la fecha no son concluyentes.

No se conoce con exactitud la incidencia de este tipo de linfoma.

Dentro del grupo de **Linfoma difuso de células B primario cutáneo** se encuentra una rara variante denominada **tipo pierna**. Como indica su nombre se presenta mayoritariamente en las extremidades inferiores y es el linfoma más agresivo dentro de los LCCB. Representa aproximadamente el 4% de todos los LC y el 20% de todos los LCCB (81). La edad media de presentación son los setenta años (110). Parece que la incidencia es superior en las mujeres, con una relación hombre:mujer de 1:3-4 (111).

### **3.4 Otros tumores cutáneos: tumores neuroendocrinos, de los anejos y de los tejidos blandos**

Existen otros tumores en la piel considerados “tumores cutáneos raros” por su baja incidencia, que se sitúa por debajo de 6 casos por 10<sup>5</sup> habitantes-año.

La baja casuística de estos tumores no permitió un análisis de cada uno de ellos. El estudio se centró en el Carcinoma de células de Merkel por el interés que suscitó dicho tumor.

Además la codificación clínica de estos tumores es compleja y puede ser difícil la selección de los casos por los registros poblacionales de cáncer. Siguiendo la última clasificación de la OMS para los Tumores Cutáneos, los “tumores cutáneos raros” se clasifican y codifican como aparecen en la siguiente tabla:

Tabla 3. Clasificación de los “tumores cutáneos raros” (112) y su codificación (7)

<b>Tumores cutáneos raros</b>	<b>Códigos morfológicos CIE-O-3*</b>
Tumores neuroendocrinos	
Carcinoma de células de Merkel	8240, 8246, 8247
Otros	9503, 9540, 9560, 9580
Tumores anexiales o de los anejos	
Carcinoma tubular	8211
Carcinoma anexial microcístico	8407
Porocarcinoma	8409
Espiradenocarcinoma	8403
Tumor mixto maligno	8940
Hidradenocarcinoma	8400
Carcinoma mucinoso	8480
Carcinoma digital papilar	8408
Carcinoma adenoide quístico	8200
Carcinoma apocrino	8401
Enfermedad de Paget extramamaria	8542
Carcinoma pilomatricial	8110
Carcinoma sebáceo	8410
Tumores de tejidos blandos	
Angiosarcoma	9120
Leiomiomasarcoma	8890
Dermatofibrosarcoma protuberans	8832
Sarcoma de Kaposi	9140

\* CIE-O-3: Clasificación Internacional de las Enfermedades para la Oncología, tercera edición

### - Tumores neuroendocrinos: carcinoma de células de Merkel

El **carcinoma de células de Merkel (CCM)** es un carcinoma neuroendocrino de la piel. Es raro, agresivo, con propensión a la recurrencia local y a las metástasis en ganglios linfáticos regionales. Aunque es 40 veces menos común que el melanoma, tiene una mortalidad mayor.

Fue descrito por primera vez en 1972. Parece que deriva de las células de Merkel, que se localizan en la capa basal de la epidermis, y de los folículos pilosos, si bien su origen todavía es controvertido (113). Otra hipótesis apunta a que se origina a partir de una célula madre pluripotencial que adquiere características neuroendocrinas durante su transformación maligna.

En las últimas décadas se ha detectado un rápido aumento en la incidencia de este tumor. En EUA, entre 1986 y 2001, la incidencia del CCM se triplicó pasando de 0,15 a 0,44 casos por 100.000 habitantes-año (114). Hay probablemente dos factores que contribuyen a este importante incremento de la incidencia: por un lado un aumento en el diagnóstico exacto de esta neoplasia mediante el uso rutinario de técnicas inmunohistoquímicas (marcadores neuroendocrinos, citoqueratina-20...) y, por el otro, el mejor reconocimiento de la enfermedad por parte de los dermatólogos. Otra razón puede ser el incremento, en la población general, de personas mayores de 65 años con antecedentes de exposición al sol y supresión inmunitaria prolongada.

La incidencia en EUA se sitúa en 0,6 casos por 100.000 personas-año según datos del SEER del año 2006 (115).

El CCM es mucho más frecuente en personas de raza blanca que en aquellas de razas de fototipos oscuros. Datos del SEER señalan que el 95% de los casos diagnosticados entre 1973 y 2006 corresponden a pacientes de raza blanca (115).

El CCM tiende a ser más frecuente en hombres que en mujeres con una relación 2:1 (116). Afecta típicamente a personas mayores, con una media de edad al diagnóstico de 76 años en mujeres y de 74 años en hombres (115). En pacientes inmunosuprimidos se presenta a una edad más temprana. El riesgo de CCM está significativamente aumentado en pacientes con otras neoplasias (117).

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de CCM se conocen:

- la exposición a la radiación ultravioleta. El CCM tiene predilección por aquellas localizaciones corporales más expuestas al sol, como la cara (118), y se da sobre todo en aquellas áreas geográficas con mayor índice de radiación solar (116)
- el poliomavirus de células de Merkel. Parece ser el agente casual para el desarrollo del CCM. Podría explicar aquellos casos de CCM que aparecen en localizaciones no expuestas al sol (119)
- la inmunosupresión, como la que padecen los pacientes receptores de trasplantes de órganos, los infectados por el VIH y aquellos con neoplasias de células B (118).

Clínicamente se presenta como un nódulo o pápula firme, eritematoso, brillante, indoloro, de rápido crecimiento, típicamente en la cara, en un individuo de edad avanzada.

### **- Tumores anexiales o de los anejos cutáneos**

Los tumores anexiales o de los anejos cutáneos son neoplasias cuya diferenciación es hacia una o más de las estructuras anexiales de la piel. Dependiendo de su presunto origen, los tumores anexiales son categorizados en aquellos con diferenciación apocrina y ecrina, folicular y sebácea.

*El Grupo de Trabajo de la OMS es consciente de las pruebas recientes que indican que el CB debería ser incluido en las neoplasias anexiales bajo el término de carcinoma tricoblástico. La inclusión del CB en el capítulo de tumores queratinocíticos refleja la clasificación tradicional, pero no indica que el Grupo de Trabajo niegue su origen anexial.*

Tabla 4. Clasificación de los tumores anexiales y su código según la CIE-O-3 (7)

<b>Tumores anexiales</b>	<b>Códigos morfológicos CIE-O-3</b>
Tumores de glándulas sebáceas:	
- Carcinoma sebáceo	8410
Tumores de glándulas sudoríparas:	
- Hidradenocarcinoma	8400
- Espiradenocarcinoma	8403
- Carcinoma anexial microquístico	8407
- Carcinoma papilar digital	8408
- Porocarcinoma	8409
Otros tumores anexiales:	
- Carcinoma tubular	8211
- Tumor mixto maligno	8940
- Carcinoma mucinoso	8480
- Carcinoma adenoide quístico	8200
- Carcinoma apocrino	8401
- Carcinoma pilomatricial	8110

\* CIE-O-3: Clasificación Internacional de las Enfermedades para la Oncología, tercera edición

La mayoría de estudios sobre neoplasias anexiales han tenido lugar en países occidentales con poblaciones caucásicas. Los tumores anexiales varían desde aquellos en los que el daño actínico es la norma (tales como el CB) hasta aquellos donde la exposición al sol parece tener poca relación (por ejemplo el espiradenocarcinoma).

El **carcinoma tubular** es la variante maligna del adenoma tubular, caracterizado por diferenciación apocrina con estructuras tubulares prominentes. Parece ser ligeramente más frecuente en mujeres. La mayoría de pacientes son adultos de mediana edad. La axila es la localización más frecuente siendo rara la afectación bilateral. Otras localizaciones ricas en glándulas apocrinas también pueden verse afectadas (120-122).

El **carcinoma anexial microquístico** (123) es un adenocarcinoma de bajo grado localmente infiltrante y destructivo, con diferenciación hacia los conductos. Aunque es baja, tiene capacidad para metastatizar.

El **tumor mixto maligno** es un carcinoma anexial cutáneo muy raro. Tiene un riesgo significativo para comportarse de forma agresiva y producir metástasis. Es considerado como la contraparte maligna del tumor mixto benigno. Puede ocurrir en un amplio rango de edades (desde los 15 meses a los 89 años, con un promedio de 50 años) y es dos veces más común en las mujeres (124). Respecto a la localización muestra predilección por el tórax-abdomen y por las extremidades, sobre todo manos y pies (124;125).

El **porocarcinoma** ecrino es un tumor maligno relacionado con el conducto de la glándula sudorípara, mostrando componentes tanto intraepidérmicos como dérmicos. Se trata de un tumor raro, que se presenta típicamente en pacientes ancianos con una edad media de 67 años (126). Afecta por igual a mujeres y hombres. Un estudio americano publicado en 1983

presentó 18 casos en un total de 450.000 biopsias cutáneas realizadas a lo largo de 20 años (127).

El **espiradenocarcinoma** es un tumor anexial muy raro resultante de la transformación maligna de un espiradenoma. Existen publicados aproximadamente 50 casos bien documentados en la literatura. Afecta principalmente a personas de mediana edad (55 años de media) y su incidencia es similar en ambos sexos.

El **hidradenocarcinoma** es la contraparte maligna del hidroadenoma. Parece ser ligeramente más frecuente en mujeres, con una media de edad de 50 años, aunque también se han registrado casos en niños (128;129).

El **carcinoma mucinoso** cutáneo es una neoplasia epitelial poco frecuente que aparece sobre todo, pero no exclusivamente, en pacientes de edad media y avanzada (50-70 años). Aunque se caracteriza por un crecimiento destructivo local con potencial de metástasis a los ganglios linfáticos regionales e incluso más allá, por lo general sigue un curso indolente con frecuentes recidivas locales. El carcinoma mucinoso con metástasis en la piel desde otro órgano, en particular la mama y el tracto gastrointestinal, puede ser histológicamente indistinguible del carcinoma mucinoso cutáneo primario. Es ligeramente más común en hombres (130).

El **carcinoma papilar digital** es una neoplasia anexial poco frecuente con potencial tanto para la recurrencia como para las metástasis. Se presente casi exclusivamente en dedos de manos y pies, palmas y plantas. Las manos están involucradas con más frecuencia que los pies. Afecta más a los hombres, típicamente adultos en la quinta y sexta décadas de la vida.

El **carcinoma adenoide quístico** es una neoplasia de histogénesis controvertida caracteriza por un patrón cribiforme y por una afectación perineural frecuente. Se han publicado más de 40 casos en la literatura internacional. Afecta a adultos de mediana edad (media de 58,1



años) y tiene predilección por las mujeres (131). Es más común en el cuero cabelludo (35%) y en el tórax-abdomen (24%) (131;132).

El **carcinoma apocrino** es una neoplasia maligna de la glándula sudorípara con diferenciación apocrina. Ambos sexos se ven afectados por igual y no hay predilección racial (133;134). La mayoría de los casos se localiza en la axila y, en menor medida, en la región anogenital. Localizaciones anatómicas menos frecuentes incluyen el cuero cabelludo, la cara, tórax-abdomen y la parte distal de las extremidades superiores (133-137).

El **carcinoma pilomatricial** es la contrapartida maligna del pilomatrixoma. Es un tumor poco frecuente. La mayoría de casos se presentan en adultos con una amplia franja de edad (138;139). La media de edad en el momento del diagnóstico es de unos 48 años. La relación hombre:mujer es de 2:1.

El **carcinoma sebáceo** se presenta generalmente en adultos, con un promedio de edad de 62 años. Predomina en mujeres, con una relación de aproximadamente 2:1 respecto a los hombres, y su localización preferente son los párpados (140).

La **enfermedad de Paget extramamaria** es un adenocarcinoma intraepidérmico que se caracteriza histológicamente por presentar células grandes, atípicas y pálidas, dispersas por toda la epidermis, ya sea como células individuales o en pequeños grupos. Clínicamente aparece como una erupción eritematosa descamativa que afecta áreas cutáneas ricas en glándulas apocrinas, principalmente los genitales externos, el periné y la región perianal. El prurito es el síntoma más frecuente, presente en el 70% de los casos. La mayoría de los casos representa un adenocarcinoma apocrino in situ que tiene una alta tasa de recurrencia y puede invadir la dermis, adquiriendo entonces potencial metastásico.

Es poco común, representa menos del 1-2% de las neoplasias primarias de la vulva (141). La enfermedad de Paget extramamaria en lugares distintos a la vulva es todavía menos

frecuente. En la zona genital la enfermedad afecta más a mujeres que a hombres, con edades superiores a los 60 años.

En un subgrupo de casos representa la manifestación cutánea de una neoplasia interna subyacente. Las manifestaciones cutáneas en estos casos son clínica e histológicamente indistinguibles de aquellos no asociados a neoplasia interna. En dos series estudiadas (con un total de 176 pacientes) existía un adenocarcinoma interno o justo debajo de la superficie de la lesión en el 4-17% de los casos (141;142). Se aconseja que las mujeres con enfermedad de Paget extramamaria que afecta la vulva sean estudiadas ya que la posibilidad de neoplasias sincrónicas (recto, uretra, cérvix, ovario, mama o vejiga) es del 20-30% (143).

#### **- Tumores de tejidos blandos**

Los sarcomas son tumores malignos poco frecuentes que derivan del tejido mesenquimal. En EUA se diagnostican aproximadamente 13.170 casos al año, representando sólo el 0,86% de todos los cánceres nuevos (35). La incidencia es de 30 casos por 1 millón de habitantes-año (144). Aproximadamente el 80% se origina de los tejidos blandos, el resto del hueso (145).

El espectro histopatológico de los sarcomas es amplio, probablemente porque las células embrionarias mesenquimales de las que se origina tienen la capacidad de madurar en músculo liso o esquelético, tejido fibroso o adiposo, hueso y cartílago.

La OMS clasifica los sarcomas de tejidos blandos según el presunto tejido de origen.

En la siguiente tabla se muestran los tumores malignos con una predilección por la piel y su código según la CIE-O3 (7):

Tabla 5. Tumores cutáneos de partes blandas y su codificación.

<b>Tumores cutáneos de partes blandas</b>	<b>Códigos morfológicos CIE-O-3*</b>
Tumores derivados del músculo liso	
- Leiomioma	8890
Tumores derivados de los vasos sanguíneos	
- Angiosarcoma cutáneo	9120
- Sarcoma de Kaposi	9140
Tumores fibrosos o fibrohistiocíticos	
- Dermatofibrosarcoma protuberans	8832

\* CIE-O-3: Clasificación Internacional de las Enfermedades para la Oncología, tercera edición

La mayoría de tumores de partes blandas son benignos, predominando sobre los malignos con una proporción de 100 a 1.

Los sarcomas de partes blandas comprenden más de 50 tipos histológicos, muchos de los cuales tiene más de un subtipo. Su comportamiento varía desde indolente a muy agresivo, con la consiguiente variación en la supervivencia de acuerdo con el tipo histológico, el grado y, en ocasiones, la constitución genética. En general la supervivencia a los 5 años es del 65-75%. Los casos que afectan la piel tienen un pronóstico más favorable que los ubicados debajo de la fascia profunda.

La tasa de incidencia de los sarcomas de tejidos blandos es de 1 a 3 por 100.000 habitantes-año (146). Los sarcomas de origen cutáneo son relativamente raros; superados en número por el melanoma y los carcinomas.

Su localización principal son las extremidades (el muslo sobre todo) seguida del tórax-abdomen, la cabeza-cuello y el retroperitoneo.

La mayoría de sarcomas de tejidos blandos aparecen espontáneamente y son de causa desconocida. Aún así se han identificado factores etiológicos, como el virus herpes humano tipo 8 (VHH-8), que se asocia al sarcoma de Kaposi (147;148).

El linfedema de larga evolución, especialmente después de una mastectomía radical, junto con la inmunosupresión local, puede implicar el desarrollo de un angiosarcoma (149). Los sarcomas pueden aparecer en el campo de irradiación terapéutica. Se han descrito angiosarcomas cutáneos de bajo grado 18 meses después de la irradiación para el tratamiento del carcinoma de mama (150).

### **Leiomioma**

Se han publicado poco más de 100 casos de leiomioma dérmico (151). La mayoría en adultos, con un pico de incidencia en la sexta década de la vida. Los casos en niños son extremadamente raros (152). Existe un predominio masculino. Su localización predilecta son las superficies de extensión de las extremidades y, en menor grado, el cuero cabelludo y el tórax-abdomen (153).

### **Angiosarcoma**

La mayoría de angiosarcomas de alto grado se presentan en uno de los siguientes casos: en la cabeza y el cuello de hombres ancianos (el caso más frecuente) (154), en el pecho de mujeres que han sido sometidas a una mastectomía para el cáncer de mama (síndrome de Stewart-Treves) (155), en situaciones de linfedema (congénito o adquirido) y en aquellos casos posteriores a irradiación (156).

## **Sarcoma de Kaposi**

El sarcoma de Kaposi (SK) es un trastorno angioproliferativo que requiere de la infección por VHH-8 para su desarrollo (157-159). Es un tumor vascular de bajo grado caracterizado por angiogénesis, inflamación y proliferación celular. Moritz Kaposi, dermatólogo húngaro de la Universidad de Viena, fue el primero en describir la enfermedad como “múltiples sarcomas pigmentados idiopáticos de la piel” en 1872 (160).

El SK se clasifica en 4 tipos basados en las circunstancias clínicas en que se desarrolla:

- clásico (el tipo que fue descrito inicialmente por Kaposi)
- endémico (África)
- iatrogénico (asociado a inmunosupresión)
- asociado al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o epidémico

En la tabla 6 se resumen los diferentes aspectos clínicos y epidemiológicos de los 4 tipos.

Tabla 6. Tipos de sarcomas de Kaposi

Tipo	Grupos de riesgo predominantes	Presentación cutánea	Afectación visceral	Curso clínico
<b>Clásico</b> (esporádico)	Predominio en hombres (relación 3:1) Edad >60 años Origen mediterráneo o de Europa central-este	Parte distal de extremidades inferiores	Poco común	Usualmente indolente, raramente agresivo o diseminado
<b>Endémico</b> (África)	Adultos hombres Niños de ambos sexos África ecuatorial	Variable Extremidades inferiores con linfedema (en adultos)	Común en niños (ganglios linfáticos y vísceras)	De indolente a localmente agresivo en adultos Agresivo en niños
<b>Iatrogénico</b>	Inmunosupresión (especialmente trasplante de órganos sólidos) Adultos >50 años Uso de ciclosporina A	Parte distal de extremidades inferiores; puede ser diseminado	Relativamente común	Puede regresar con la modificación del estado de inmunosupresión Puede ser agresivo
<b>Asociado a VIH</b>	Hombres homosexuales (países desarrollados) Hombres y mujeres heterosexuales (África)	Localizada o diseminada	Común si mal control del VIH	Agresivo o indolente Puede regresar con tratamiento efectivo para el VIH

**Sarcoma de Kaposi clásico o esporádico:**

Se trata de un tumor vascular de bajo grado que afecta más a hombres que a mujeres, con una relación aproximadamente de 3:1 (161;162). La enfermedad es más frecuente en individuos de origen mediterráneo o del centro-este de Europa (163-165). En Europa las tasas de incidencia más altas se sitúan en Sicilia y Cerdeña (166).

La distribución geográfica se relaciona con diferencias regionales en la prevalencia de la infección por el VHH-8 (163).

El SK clásico afecta típicamente a adultos de unos 60-70 años. Se han descrito casos en adolescentes y jóvenes de veinte años (167;168), si bien sólo el 4-8% de los casos se desarrolla en individuos menores de 50 años.

Es necesaria la infección por el VHH-8 para desarrollar el tumor, pero no todas las personas infectadas por el virus desarrollarán la enfermedad. En el área mediterránea, por ejemplo, el SK clásico sólo afecta anualmente al 0,03% de hombres y al 0,01-0,02% de mujeres infectados por VHH-8 y mayores de 50 años. Esto implica que tienen que existir cofactores responsables del desarrollo de SK clásico después de la infección por el VHH-8.

**Sarcoma de Kaposi asociado a VIH**

Es el tumor más frecuente entre las personas infectadas por el VIH. Es considerado un criterio definitorio de enfermedad (SIDA) según las guías de los Centers for Disease Control and Preventive (CDC). En EUA el SK es unas 20.000 veces más frecuente en las personas infectadas por el VIH que en la población general, y unas 300 veces más común en VIH+ que en cualquier otro huésped inmunodeprimido (como los receptores de trasplante de riñón, por ejemplo) (169).

El SK se ha descrito en todos los grupos de riesgo para el VIH, pero es mucho más frecuente en el grupo de hombres homo y bisexuales y menos común en usuarios de drogas por vía parenteral, receptores de trasplantes, mujeres, niños y hemofílicos (169).

La incidencia del SK se incrementó espectacularmente con la epidemia del SIDA y disminuyó considerablemente con la introducción de la terapia antiretroviral altamente activa o de gran actividad (HAART o TARGA).

Los casos de VIH que debutaban en forma de SK disminuyeron mucho desde los inicios de la epidemia hasta la aparición del tratamiento para el VIH. En la población de hombres VIH+ homo o bisexuales de EUA estos casos pasaron del 40% (1983) al 13% (1988) (169).

Datos procedentes de 9 registros poblacionales de cáncer del programa SEER del Instituto Nacional de Cáncer Americano, ponen de manifiesto cambios en las tasas de incidencia del SK en los últimos 25 años, especialmente evidentes en San Francisco (170). Las tasas de SK entre los hombres blancos subieron de 0,5 casos por 100.000 personas-año en 1973, hasta 31,3 casos (en 1987) y 33,3 casos (en 1991), para luego disminuir a 2,8 casos en el año 1998. Desde la introducción de la triple terapia la incidencia de SK en VIH+, comparado con SK en la población general, disminuyó de 22.100 a 3.640 (171-173).

Un análisis conjunto de individuos VIH+ de Norte América, Europa y Australia, mostró una disminución de las tasas de incidencia de SK de 15,2 a 4,9 casos por 100.000 personas-año para los periodos 1992-1996 y 1997-1999, respectivamente (171). Merece la pena resaltar que esta disminución de incidencia no fue debida a una disminución en la infección por el VHH-8. En un estudio realizado en hombres de San Francisco la prevalencia de SK asociado a VHH-8 se mantuvo prácticamente constante desde 1978-79 (26,5%) hasta 1984-85 (29,6%) y 1995-95 (26,4%) (174).



**Dermatofibrosarcoma protuberans**

El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es un sarcoma cutáneo de tejidos blandos localmente agresivo. Aproximadamente el 85-90% de los casos son de bajo grado (175). Aunque raramente produce metástasis (menos del 5% de los casos) todas las variantes de DFSP tienen propensión a la recurrencia local.

El DFSP es un tumor relativamente raro, con sólo 0,8 a 4,5 casos por millón de personas-año (176-178). En EUA representa el 2-6% de los sarcomas de tejidos blandos (179;180) y el 18% de todos los sarcomas cutáneos (178). En una serie de 12.114 sarcomas cutáneos de tejidos blandos registrados por el SEER entre 1992 y 2004, el DFSP fue el segundo sarcoma más frecuente después del SK (el cual representó el 71% de los casos).

El DFSP afecta típicamente adultos jóvenes, sobre la treintena (175;181). También se ha descrito en niños y ancianos siendo muy rara la presentación congénita (175;182;183).

Un rasgo citogenético característico del DFSP es la presencia de una translocación que afecta los cromosomas 17 y 22 (184).

Clínicamente las lesiones precoces aparecen en forma de placas cutáneas engrosadas de coloración rojo-marrón y márgenes azul-violáceos. A medida que el tumor crece, muy lentamente, adquiere forma nodular y pueden aparecer telangiectasias en la piel circundante (181).

La mayoría de los casos muestra un patrón de crecimiento indolente estando la lesión presente durante años (181;185). Este crecimiento, unido a la variabilidad clínica y a su baja frecuencia, son factores que contribuyen al diagnóstico tardío del DFSP.

La localización anatómica más frecuente es el tórax-abdomen. En una serie de 853 pacientes esta localización representó el 47%, seguido de las extremidades inferiores (20%), las extremidades superiores (18%) y la cabeza-cuello (14%) (186).



#### 4 JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

---

En Cataluña, y hasta la fecha, los datos epidemiológicos existentes de la mayoría de tumores de piel provenían de series hospitalarias. Por definición estas series sólo engloban aquellos casos que consultan al centro hospitalario en cuestión, y no realizan una búsqueda exhaustiva de todos los casos residentes en un área determinada, de manera que sus datos pueden estar sesgados. Los registros poblacionales, en cambio, recogen todos los casos residentes en un área determinada de modo que permiten conocer la incidencia, la mortalidad y la supervivencia de los tumores de base poblacional, es decir, real.

El Registro de Cáncer de Girona (RCG) es un registro de base poblacional que abarca la provincia de Girona representando aproximadamente el 10% de la población catalana (687.331 habitantes de acuerdo al censo del 2006). Las fuentes de información son todos los hospitales y los laboratorios de anatomía patológica de la provincia de Girona, así como los centros de referencia situados fuera de ésta. La exhaustividad global del Registro es del 96,3%

Conocer la epidemiología del cáncer de piel es fundamental para la planificación del sistema sanitario. Para ello disponer de indicadores epidemiológicos (incidencia, mortalidad y supervivencia) fiables es imprescindible. La motivación de esta tesis fue la de proporcionar estos indicadores para los distintos grupos tumorales que engloba la piel:

- Cáncer cutáneo no melanoma

El número de estudios epidemiológicos de base poblacional sobre carcinoma escamoso y carcinoma basocelular es limitado, probablemente como consecuencia de que la mayoría de pacientes son tratados de forma ambulatoria y, en un gran número de casos, a partir del diagnóstico clínico, sin confirmación histopatológica. La mayoría de registros poblacionales

de cáncer, además, no suelen recoger información sobre este tipo de tumores y, si lo hacen, los datos registrados no siempre son exhaustivos. El RCG recoge desde su inicio la incidencia de este tipo de cáncer.

- Melanoma

En este caso se analizó la incidencia de melanoma según datos del RCG y del Registro del cáncer de Tarragona, que cubren en conjunto un área que representa el 18,5% de la población catalana (1.174.977 habitantes según el censo del 2001). Los datos de mortalidad los proporcionó el Registro de Mortalidad de Cataluña, que cubre toda la población catalana.

- Linfoma cutáneo

Las distintas clasificaciones de las neoplasias linfoides a lo largo del tiempo implicaban no disponer de indicadores epidemiológicos fiables de los nuevos subtipos de linfomas cutáneos. Por ello se revisaron y se reclasificaron todos los casos de linfomas cutáneos incidentes en las entidades propuestas por la OMS-EORTC.

- Tumores cutáneos raros. Carcinoma de células de Merkel

Dentro de este grupo se analizó individualment el carcinoma de células de Merkel, por el interés que suscitó y por no existir indicadores epidemiológicos de este tumor en nuestro país. Los datos epidemiológicos disponibles son limitados debido principalmente a su controvertida histogénesis (que ha supuesto cambios en la codificación del tumor a lo largo del tiempo). Los únicos datos disponibles en la actualidad proceden de EUA. No se conocen datos publicados sobre la incidencia ni sobre la supervivencia en Europa ni en nuestro medio.

El resto de tumores que se engloban dentro del grupo de “tumores cutáneos raros” se analizó, por su baja casuística, de forma conjunta. Los resultados se presentaron en el

congreso anual de la Asociación Internacional de Registros de Cáncer (IACR) y la Sociedad Australiana de Oncología Clínica (COSA) en Sydney en el año 2008 \* .

El seguimiento de estos tumores es motivo de análisis más exhaustivos en el futuro.

Disponer de los principales indicadores epidemiológicos de los tumores de la piel permitirá en un futuro evaluar el resultado de las campañas de prevención primaria y secundaria y también evaluar la eficacia de posibles nuevos tratamientos.

Así, recoger información sobre el estadiaje del tumor (por ejemplo el índice de Breslow, el nivel de Clark, etc... en el caso del melanoma), permitirá analizar, si se detecta una disminución de la mortalidad, si es consecuencia de una mejora en su cura (nueva terapia) o bien se debe a una mejora en el diagnóstico precoz de la enfermedad (prevención primaria y secundaria).

---

\* Vilar-Coromina N, Marcos-Gragera R, Cervantes M, Cano A, Vilardell L, Izquierdo A. Rare skin cancer: population-based incidence in Girona, Spain. *Asia-Pac J Clin Oncol* 2008;4 (Suppl.2):A82



## 5 HIPÓTESIS

---

El cáncer cutáneo es el tumor maligno más frecuente en la raza blanca a nivel mundial. Según la OMS son diferentes las entidades clínico-patológicas que lo conforman, con distinta incidencia y pronóstico:

- 1- Tumores melanocíticos (melanoma): en los últimos años se reconoce un incremento de la incidencia del melanoma cutáneo a nivel internacional. Se desconocen las tendencias recientes del melanoma en nuestra área, así como sus características clínico-epidemiológicas.
- 2- Tumores queratinocíticos (carcinoma basocelular y espinocelular): los carcinomas escamoso y basocelular son los tumores más frecuentes de la piel, si bien son pocos los datos epidemiológicos poblacionales y la tendencia de estos tumores existentes en nuestro medio.
- 3- Tumores hematolinfoides (linfoma cutáneo): Los linfomas cutáneos constituyen el segundo grupo más frecuente de linfomas extranodales y engloban una gran variedad de entidades con diferente incidencia y pronóstico.
- 4- Tumores cutáneos raros (carcinoma de células de Merkel): Es poco conocida la incidencia y supervivencia poblacional del carcinoma de células de Merkel debido a su baja frecuencia. No se disponen de datos epidemiológicos en nuestra área.





## 6 OBJETIVOS

---

El objetivo de este trabajo es el de proporcionar un análisis epidemiológico de los principales tumores de la piel en la Región Sanitaria Girona.

- 1- Tumores melanocíticos (melanoma):
  - a) Analizar la tendencia de la incidencia y la mortalidad del melanoma invasivo según edad y sexo.
  - b) Estimar la incidencia del melanoma in situ.
- 2- Tumores queratinocíticos (carcinoma basocelular y espinocelular): Determinar la tendencia de la incidencia del cáncer cutáneo no-melanoma según edad y sexo.
- 3- Tumores hematolinfoides (linfoma cutáneo): Estimar la incidencia poblacional y la supervivencia del linfoma cutáneo según el sexo, la edad y el grupo morfológico.
- 4- Tumores cutáneos raros (carcinoma de células de Merkel): Analizar la incidencia y la supervivencia del carcinoma de células de Merkel según sexo y grupo de edad.



## 7 MÉTODOS Y RESULTADOS

Artículo 1: Cáncer cutáneo distinto de melanoma: tendencia de la incidencia poblacional en Girona, 1994-2007

Med Clin (Barc). 2011;137(4):145-151



MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Original

## Cáncer cutáneo distinto de melanoma: tendencia de la incidencia poblacional en Girona, 1994-2007

Neus Vilar-Coromina<sup>a,b</sup>, Josefina Miró-Queralt<sup>c</sup>, Annabel Cano-Bautista<sup>d</sup>, Loreto Vilardell-Gil<sup>d</sup>, Priscila Torres Babié<sup>e</sup> y Rafael Marcos-Gragera<sup>d,f,\*</sup>

<sup>a</sup>Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup>Servei de Dermatologia, Hospital Sant Jaume, Olot, Girona, España

<sup>c</sup>Servei d'Anatomia Patològica, Clínica Girona, Girona, España

<sup>d</sup>Unitat d'Epidemiologia i Registre de Càncer de Girona, Pla Director d'Oncologia, Departament de Salut, Girona, España

<sup>e</sup>Registro Nacional de Càncer, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, UNCC, La Habana, Cuba

<sup>f</sup>Departament d'Infermeria, Universitat de Girona, Girona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

**Historia del artículo:**  
 Recibido el 6 de julio de 2010  
 Aceptado el 8 de marzo de 2011  
 On-line el 23 de mayo de 2011

**Palabras clave:**  
 Cáncer cutáneo no melanoma  
 Carcinoma escamoso cutáneo  
 Carcinoma basocelular  
 Incidencia poblacional

### RESUMEN

**Fundamento y objetivo:** Describir la tendencia de la incidencia del cáncer cutáneo no melanoma (CCNM): carcinoma escamoso cutáneo (CEC) y carcinoma basocelular (CB) en Girona.

**Pacientes y método:** Los casos incluidos en el estudio fueron los 9.247 pacientes con diagnóstico de CCNM reportados en el Registro de Cáncer Poblacional de Girona durante el período comprendido entre enero de 1994 y diciembre de 2007. Para el análisis de la tendencia de la incidencia poblacional se utilizó la tasa ajustada a la población mundial y se estandarizó por el método directo; para la tendencia por grupo de edad se utilizó la tasa específica por estos grupos (45-64, > 64 años). Se excluyó el grupo de menores de 45 años. Se utilizaron los métodos de regresión joinpoint para estimar las tendencias temporales mediante el cálculo del porcentaje del cambio anual según el grupo histológico y los grupos de edad seleccionados.

**Resultados:** La tasa ajustada a la población mundial fue de 55,74 casos por 10<sup>5</sup> personas-año, siendo superior en varones (67,13) que en mujeres (46,9); la del CB fue superior a la del CEC (44,56 y 11,18 respectivamente). La tasa del CCNM en ambos sexos se incrementó desde 48,53 (1994-95) hasta 60,54 (2006-07) con un porcentaje de cambio anual del 2,30%, siendo más importante este incremento para la mujer (2,65%) que para el varón (1,99%).

**Conclusiones:** En nuestra población se detecta un importante incremento en la incidencia del CCNM, siendo más importante para el CEC que para el CB, en los mayores de 64 años y en las mujeres.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Non-melanoma skin cancer: incidence time trends analysis in Girona, Spain, 1994-2007

#### ABSTRACT

**Background and objective:** We aimed to assess the population-based incidence trends of non-melanoma skin cancer (NMSC): squamous cell carcinoma (SCC) and basal cell carcinoma (BCC).

**Patients and method:** From January 1994 to December 2007, 9,247 patients diagnosed with NMSC were recruited in the population-based Cancer Registry of Girona. Incidence rates were calculated with age-adjusted according to the World standard population (WASR) by a direct method and reported as number of new cases per 100,000 person-year. To evaluate incidence trends by age group we used specific rates for these groups (45-64, > 64 years). We excluded patients younger than 45 years. Joinpoint method was used to estimate the average annual percentage change (AAPC) for the whole study period according to histologic and age groups.

**Results:** Age-adjusted incidence was 55.74 per 10<sup>5</sup> person-year; it was higher in males (67.13) than in females (46.9). Age-adjusted incidence for BCC was higher compared with the incidence for SCC (44.56 and 11.18 respectively). Age-adjusted incidence rate for NMSC for both sexes increased from 48.53

**Keywords:**  
 Non-melanoma skin cancer  
 Cutaneous squamous cell carcinoma  
 Basal cell carcinoma  
 Incidence population

\* Autor para correspondencia.  
 Correo electrónico: rmarcos@iconcologia.net (R. Marcos-Gragera).

(1994-95) to 60.54 (2004-05) with an AAPC of 2.30%, which was higher in females (2.65%) than in males (1.99%).

Conclusions: There has been a significant increase in the incidence of NMSC in our area, particularly evident for SCC, and it is more important in patients older than 64 years and in females.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El término cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) se utiliza fundamentalmente para definir el carcinoma escamoso cutáneo (CEC) y el carcinoma basocelular (CB), aunque en sentido estricto incluya asimismo otros procesos como los linfomas cutáneos<sup>1</sup>, el carcinoma de células de Merkel<sup>2</sup>, los tumores anexiales y otros tumores cutáneos primarios «raros»<sup>3</sup>. El CEC y el CB representan los subtipos de cáncer más frecuentes en la población caucásica<sup>4</sup>. Su inclusión bajo un único grupo de procesos (CCNM) explica que su análisis epidemiológico se realice conjunto, aunque entre el CEC y el CB existan importantes diferencias en cuanto a su etiopatogenia, evolución clínica, manejo terapéutico y pronóstico.

El número de estudios epidemiológicos de base poblacional sobre CCNM es limitado, probablemente como consecuencia de que la mayoría de pacientes son tratados de forma ambulatoria y, en un gran número de casos, a partir del diagnóstico clínico, sin confirmación histopatológica. La mayoría de registros poblacionales de cáncer no suelen recoger información sobre este tipo de tumores y, si lo hacen, los datos registrados no siempre son exhaustivos. No obstante, el Registro de Cáncer de Girona (RCG) recoge desde su inicio la incidencia de este tipo de cáncer<sup>5</sup>. El RCG es un registro de base poblacional que abarca la provincia de Girona. La población incluida en el RCG según el padrón continuo del Instituto de Estadística de Cataluña (IDESCAT) 2006 fue de 687.331 habitantes<sup>6</sup>. Las fuentes de información del registro son todos los hospitales y los laboratorios de anatomía patológica de la provincia de Girona, así como los centros de referencia situados fuera de ésta. La exhaustividad global del Registro fue del 96,3%<sup>7,8</sup>.

El principal objetivo de este estudio fue describir la tendencia de la incidencia del CCNM en la provincia de Girona, por grupo histológico, sexo y edad, durante el período 1994-2007.

## Material y método

Se realizó un estudio descriptivo de los 9.247 pacientes con diagnóstico de CCNM reportados en el RCG durante el período comprendido entre enero de 1994 y diciembre de 2007.

Las variables utilizadas en el estudio fueron el método diagnóstico del cáncer, la fecha de diagnóstico, la edad, el sexo, la histología según la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O) 3.ª edición<sup>9</sup> (códigos morfológicos para CEC: 8050-8084 y códigos morfológicos para CB: 8090-8097) y para la localización piel (C44). Se excluyeron los casos de carcinoma *in situ*.

Dado que el cáncer de piel es un problema especial en el análisis de las tasas de incidencia porque el mismo individuo puede tener muchas de estas neoplasias en el curso de su vida, la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) publicó las reglas de definición de los tumores primarios cutáneos múltiples para el cálculo de su incidencia. Éstas establecen que sólo el primer tumor de un tipo histológico definido, en cualquier parte de la piel, se cuenta como un incidente de cáncer, a menos que fueran dos histologías diferentes<sup>10</sup>; estas reglas son las que hemos tenido en cuenta en el análisis de nuestros datos.

Se calcularon las tasas de incidencia global, para cada grupo histológico y para cada sexo. Las tasas específicas por edad se calcularon para 18 grupos de edad, expresados en nuevos casos por

10<sup>5</sup> personas-año. El cálculo de las tasas estandarizadas por edad se realizó por el método directo utilizando la población mundial como estándar para ambos sexos y año<sup>11</sup>. El denominador de estas tasas fue la población de la provincia de Girona de finales del primer semestre de cada año proporcionado por el IDESCAT<sup>6</sup>.

Se utilizaron los modelos de regresión *joinpoint* para estimar las tendencias temporales mediante el cálculo del porcentaje de cambio anual (PCA) según el grupo histológico y edad, teniendo en cuenta los siguientes grupos de edad: 45-64 y > 64 años. No se calcularon las tendencias para el grupo < 45 años por el escaso número de casos registrados. El resultado de estos modelos es doble: identifican el momento en que se producen los cambios significativos de la tendencia y estiman la magnitud del aumento o el descenso observado en cada intervalo. Para la estimación de dichos modelos se utilizaron las tasas brutas de incidencia y específicas por edad para cada grupo histológico y para cada grupo de edad. El software utilizado fue el *Joinpoint* del *Surveillance Research Program of the US National Cancer Institute*<sup>12</sup>.

## Resultados

### Carcinoma cutáneo no melanoma (carcinoma escamoso cutáneo y carcinoma basocelular)

Durante los 14 años de estudio, 9.247 pacientes residentes en la provincia de Girona diagnosticados de CCNM fueron reportados en el RCG. La media de edad fue de 70 años (extremos: mínimo 17, máximo: 108), siendo esta media estadísticamente superior para el CEC independientemente del sexo.

En referencia a los indicadores de calidad de los datos, la verificación morfológica fue del 99,6% y los casos reportados sólo a través del certificado de defunción (SCD) del 0,05%, con un cociente de mortalidad-incidencia del 0,01%, siendo todos indicadores de buena calidad. La exhaustividad para el CCNM fue del 97,2% (datos no mostrados).

La tasa bruta de incidencia (TB) para ambos sexos fue de 115,3 por 10<sup>5</sup> personas-año y la tasa de incidencia ajustada por edad a la población mundial (TA) fue de 55,74. La incidencia del CCNM fue superior en el varón, con una relación varón:mujer de 1,43, ratio que se mantuvo constante durante todo el período (tabla 1).

Durante el período de estudio, la TA se incrementó para ambos sexos desde 48,53 hasta 60,54, con un PCA del 2,30%, siendo más importante este incremento para la mujer (PCA del 2,65% frente a 1,99%) (tabla 1 y fig. 1).

Teniendo en cuenta la edad, este incremento fue solamente significativo en los mayores de 64 años en ambos sexos (fig. 2A-C y tabla 2).

La sublocalización más frecuente en varones y mujeres fue la cara tanto para el CEC como para el CB (43,4 y 40,6% respectivamente), aunque el porcentaje de casos con sublocalización desconocida fue del 20,5% (CEC) y el 25,7% (CB) (datos no mostrados).

### Carcinoma escamoso cutáneo

En la provincia de Girona fueron registrados 2.333 casos de CEC, representando el 25% del total de CCNM. La media de edad de

Tabla 1

Cáncer cutáneo no melanoma (carcinoma escamoso y basocelular cutáneos): número de casos, tasa bruta y ajustada por edad a la población estándar mundial según el sexo

	Varones				Mujeres				Total				Ratio V/M
	N	TB	TA	IC 95%	N	TB	TA	IC 95%	N	TB	TA	IC 95%	
<b>Carcinomas escamoso y basocelular</b>													
1994-95	555	107,41	59,73	[54,44; 65,02]	427	81,16	39,47	[35,18; 43,76]	982	94,16	48,53	[45,19; 51,88]	1,51
1996-97	642	123,91	64,39	[59,09; 69,69]	507	95,3	45,33	[40,78; 49,87]	1.149	109,45	53,54	[50,12; 56,97]	1,42
1998-99	640	121,37	63,18	[57,93; 68,43]	509	94,81	43,63	[39,23; 48,03]	1.149	107,95	52,32	[48,95; 55,68]	1,45
2000-01	719	131,56	66,99	[61,67; 72,32]	575	103,17	48,06	[43,46; 52,66]	1.294	117,25	56,12	[52,67; 59,58]	1,39
2002-03	751	129,83	66,68	[61,48; 71,88]	647	110,75	48,46	[44,03; 52,88]	1.398	120,26	56,41	[53,05; 59,78]	1,38
2004-05	867	138,46	73,48	[68,16; 78,79]	706	113,45	50,12	[45,76; 54,49]	1.573	126,01	60,47	[57,08; 63,85]	1,47
2006-07	952	139,42	72,35	[67,31; 77,39]	750	112,41	51,68	[47,33; 56,02]	1.702	126,05	60,54	[57,27; 63,81]	1,40
Total	5.126	128,3	67,13	[65,15; 69,11]	4.121	102,4	46,9	[45,23; 48,57]	9.247	115,3	55,74	[54,47; 57,81]	1,43
Media de edad (años)	70,87 (min. 17, máx. 101)				70,50 (min. 19, máx. 108)				70,71 (min. 17, máx. 108)				
<b>Carcinoma escamoso</b>													
1994-95	127	24,7	12,18	[9,93; 14,43]	73	14,04	5,14	[3,77; 6,51]	200	19,32	8,24	[6,97; 9,50]	2,37
1996-97	185	35,68	16,38	[13,89; 18,86]	111	21,07	6,68	[5,28; 8,08]	296	28,3	11,02	[9,66; 12,39]	2,45
1998-99	173	32,96	14,94	[12,56; 17,32]	107	19,78	6,33	[4,93; 7,73]	280	26,3	10,17	[8,84; 11,50]	2,36
2000-01	197	36,12	15,46	[13,13; 17,79]	109	19,58	5,86	[4,55; 7,17]	306	27,78	10,03	[8,76; 11,30]	2,64
2002-03	200	34,5	15,58	[13,21; 17,95]	132	22,56	6,92	[5,48; 8,37]	332	28,51	10,8	[9,46; 12,14]	2,25
2004-05	263	41,89	19,72	[17,12; 22,33]	177	28,52	8,73	[7,19; 10,26]	440	35,23	13,64	[12,18; 15,10]	2,26
2006-07	303	44,55	20,26	[17,74; 22,77]	176	26,48	8,25	[6,75; 9,76]	479	35,61	13,51	[12,10; 14,91]	2,46
Total	1.448	36,29	16,56	[15,64; 17,48]	885	22,05	6,91	[6,37; 7,45]	2.333	29,15	11,18	[10,67; 11,69]	2,40
Media de edad (años)	75,70 (min. 29, máx. 101)				70,06 (min. 30, máx. 100)				76,98 (min. 29, máx. 101)				
<b>Carcinoma basocelular</b>													
1994-95	428	82,71	47,55	[42,77; 52,33]	354	67,12	34,33	[30,26; 38,40]	782	74,84	40,3	[37,20; 43,40]	1,39
1996-97	457	88,23	48,01	[43,33; 52,69]	396	74,23	38,65	[34,32; 42,97]	853	81,15	42,52	[39,38; 45,66]	1,24
1998-99	467	88,41	48,24	[43,56; 52,91]	402	75,02	37,3	[33,14; 41,47]	869	81,65	42,15	[39,05; 45,24]	1,29
2000-01	522	95,45	51,53	[46,75; 56,32]	466	83,59	42,2	[37,79; 46,60]	988	89,47	46,09	[42,88; 49,30]	1,22
2002-03	551	95,34	51,09	[46,46; 55,73]	515	88,19	41,53	[37,35; 45,71]	1.066	91,75	45,82	[42,54; 48,70]	1,23
2004-05	604	96,57	53,76	[49,12; 58,39]	529	84,93	41,4	[37,31; 45,49]	1.133	90,77	46,83	[43,77; 49,88]	1,30
2006-07	649	94,86	52,09	[47,72; 56,46]	574	85,92	43,42	[39,35; 47,50]	1.223	90,44	47,03	[44,08; 49,99]	1,20
Total	3.078	92,01	50,57	[48,82; 52,33]	3.236	80,33	39,99	[38,41; 41,56]	6.314	86,15	44,56	[43,40; 45,73]	1,26
Media de edad (años)	68,97 (min. 17, máx. 99)				68,15 (min. 19, máx. 108)				68,58 (min. 17, máx. 108)				

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: número de casos; TA: tasa ajustada; TB: tasa bruta.

presentación fue de 77 años (extremos 29-101), siendo esta media superior en las mujeres (79 años) que en los varones (75 años).

La TB en ambos sexos fue de 29,15 por 10<sup>5</sup> personas-año y la TA fue de 11,18. La incidencia del CEC fue superior en el varón, con una relación varón:mujer de 2,40, ratio que se mantuvo constante durante todo el período (tabla 1).

Durante el período de estudio, la TA en varones y mujeres se incrementó desde 8,24 hasta 13,51, con un PCA del 4,03%, siendo más importante este incremento para la mujer (PCA del 4,24 frente a 3,78%) (tabla 1 y fig. 1).

Teniendo en cuenta la edad, este incremento fue significativo en los dos grupos de edad y en ambos sexos (excepto en el grupo de mujeres menores de 64 años) (fig. 2D-F y tabla 2).

#### Carcinoma basocelular

En la provincia de Girona fueron diagnosticados 6.914 casos de CB (75% del total de CCNM). La media de edad de presentación fue de 68 años (extremos 17-108) tanto en varones como en mujeres.

La TB en varones y mujeres fue de 86,15 por 10<sup>7</sup> personas-año y la TA fue de 44,56. La incidencia del CB fue superior en el varón, con una relación varón:mujer de 1,26, ratio que se mantuvo constante durante todo el período (tabla 1).

Durante el período de estudio, la TA se incrementó desde 40,3 hasta 47,03, con un PCA del 1,72%, siendo más importante este incremento para la mujer (PCA del 2,17 frente a 1,30%) (tabla 1 y fig. 1).

Teniendo en cuenta la edad, este incremento fue significativo en el grupo de edad superior a 64 años para ambos sexos (fig. 2G-I y tabla 2).

#### Discusión

Este trabajo ilustra la incidencia del CCNM y su tendencia en la población residente en la provincia de Girona durante un período de catorce años. A nuestro conocimiento, se trata del primer estudio y la serie más amplia de ámbito nacional que describe los indicadores de incidencia del CCNM y su tendencia a nivel poblacional.

Nuestros resultados muestran un importante y continuo incremento en la incidencia tanto para el CB como para el CEC en ambos sexos entre 1994 y 2007. Además, es interesante resaltar dos importantes observaciones: la primera es que, tanto para el CEC como para el CB, las mujeres han experimentado un mayor incremento anual de la incidencia respecto a los varones; y la segunda, que las tasas de incidencia específicas por edad tanto del CEC como del CB se ven incrementadas en el grupo de personas mayores de 64 años.

Estudios recientes señalan un incremento de la incidencia del CB mayor en personas jóvenes (menores de 40 años) que en mayores para ambos sexos (especialmente en mujeres)<sup>13</sup>; sin embargo en nuestra serie no se observa un incremento significativo de CB en jóvenes.

Respecto al CEC, estudios de tendencia recientes observan que el mayor aumento de incidencia se produce en el grupo de edad avanzada para ambos sexos<sup>13</sup>. En cambio, en nuestro estudio, la incidencia del CEC se produce en todos los grupos de edad analizados.

La incidencia del CEC observada en nuestra área fue similar a la observada en la población alemana<sup>14</sup>, danesa<sup>15</sup>, escocesa<sup>16</sup> y de Gales<sup>16</sup>. Para el CB, la incidencia fue similar a la observada en la

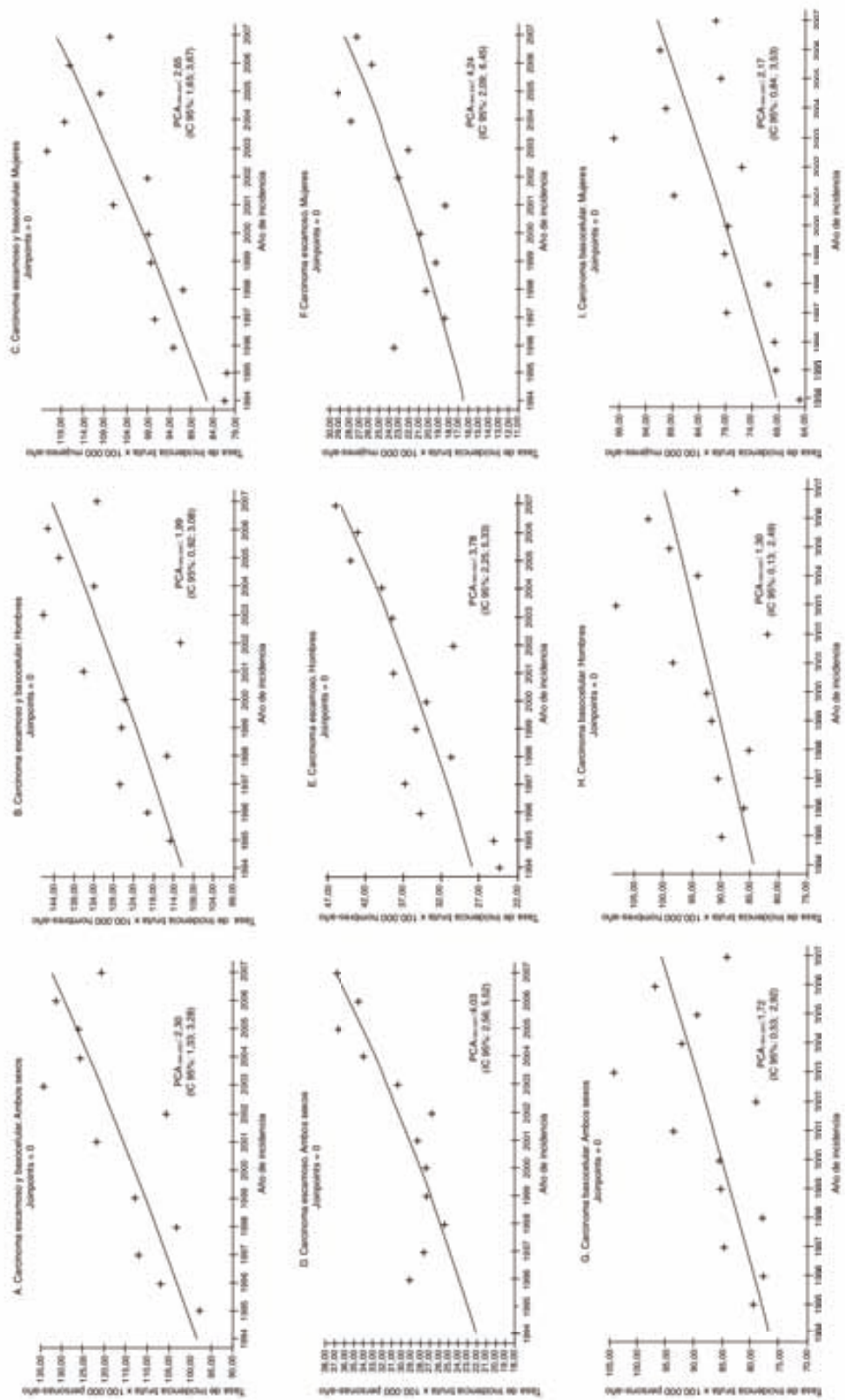


Figura 1. Tendencia de la incidencia del cáncer de piel no melanoma según histología y sexo. Girona 1994-2007.

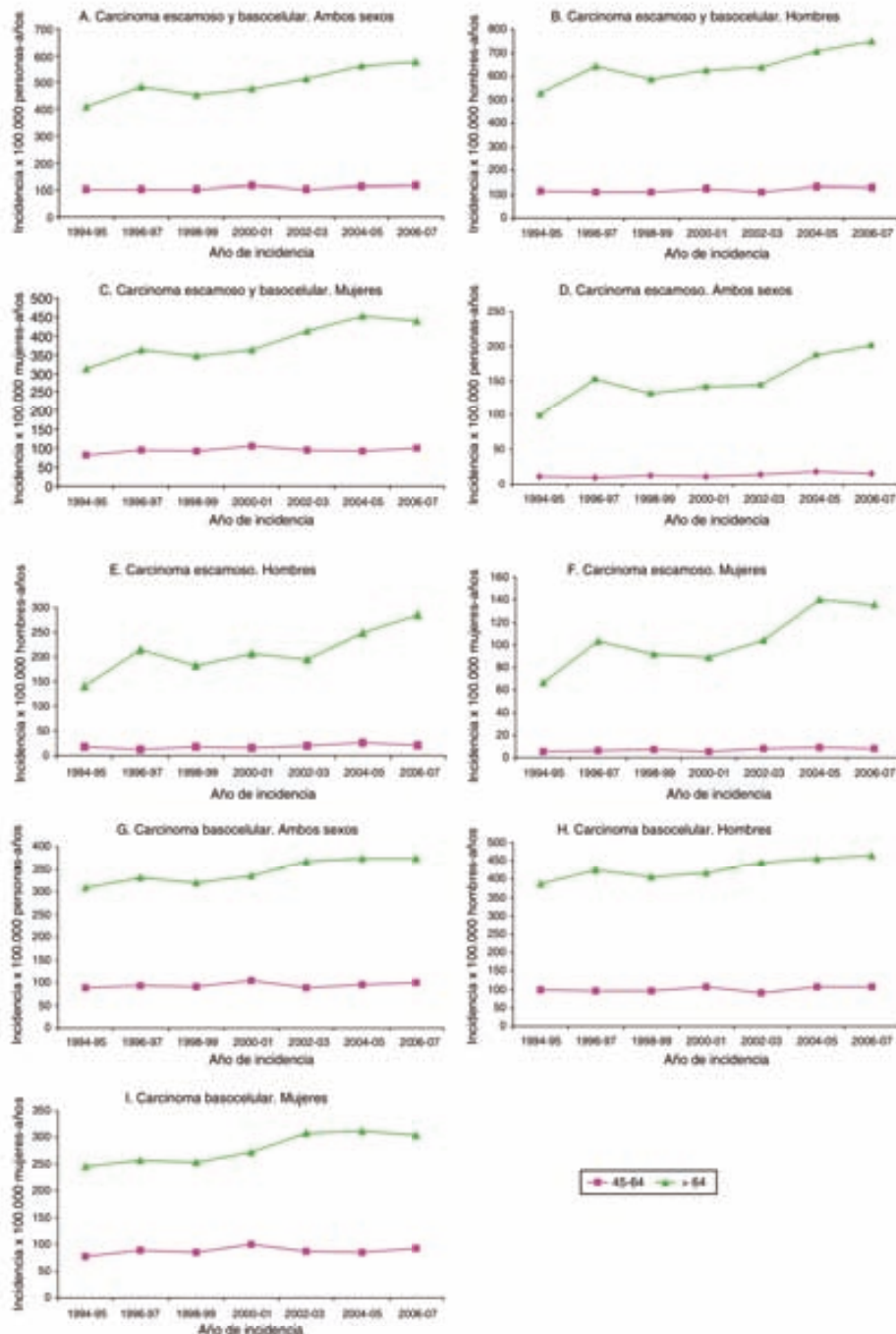


Figura 2. Tasa específica por edad del cáncer de piel no melanoma según histología y sexo con período bianual. Girona 1994-2007.

población alemana<sup>14</sup> e inferior a la población de Gales<sup>16</sup>, Escocia<sup>15</sup> y danesa<sup>13</sup>. Sin embargo, Australia tiene unas cifras de incidencia de CCNM muy superiores a las observadas en Europa<sup>17</sup> con datos tan elevados para el CEC (499 y 291 casos por 100.000 habitantes-año para varones y mujeres, respectivamente) y para el CB (1.041 y 745 casos por 100.000 habitantes-año para varones y mujeres respectivamente).

Recientemente se ha publicado un estudio de un área mediterránea española que presenta unas cifras de incidencia del CB muy altas (128 casos por 100.000 habitantes-año) en comparación con nuestro estudio, que es de un área similar. Sin embargo, estas tasas tan altas están justificadas porque pacientes con más de un CB se consideran como un nuevo caso de incidencia para el cálculo de las tasas<sup>18</sup>.

**Tabla 2**

Porcentaje de cambio anual e intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de la incidencia del carcinoma basocelular y del carcinoma escamoso en Girona 1994-2007 según la edad (45-64 frente a mayores de 65 años)

Grupo de edad	Varones		Mujeres		Total	
	PCA	IC 95%	PCA	IC 95%	PCA	IC 95%
<b>Carcinoma escamoso y basocelular</b>						
45-64	1,21	[-0,14; 2,58]	1,09	[-0,86; 3,08]	1,17	[-0,14; 2,49]
> 64	2,5	[1,14; 3,88]	2,98	[1,85; 4,12]	2,7	[1,54; 3,87]
<b>Carcinoma escamoso</b>						
45-64	4,11	[0,96; 7,35]	3,44	[-0,97; 8,04]	4,10	[1,37; 6,91]
> 64	4,49	[2,58; 6,43]	4,74	[2,27; 7,27]	4,61	[2,79; 6,46]
<b>Carcinoma basocelular</b>						
45-64	0,76	[-0,94; 2,50]	0,85	[-1,45; 3,20]	0,8	[-0,90; 2,54]
> 64	1,54	[0,14; 2,96]	2,27	[0,81; 3,75]	1,86	[0,52; 3,21]

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; PCA: porcentaje de cambio anual.

El PCA determinado en nuestro estudio para el CEC (PCA<sub>CEC</sub> varones = 3,8% frente a PCA<sub>CEC</sub> mujeres = 4,7%) fue el más alto en comparación con otros estudios europeos (Irlanda del Norte, Escocia y Dinamarca)<sup>13,15,19</sup> (tabla 3). A pesar del mayor incremento de la incidencia del CEC para las mujeres en nuestra área, se ha mantenido una incidencia superior en el varón durante todo el período.

El incremento anual estimado para el CB en nuestra área (PCA<sub>CB</sub> varones = 1,3% frente a PCA<sub>CB</sub> mujeres = 2,2%) se situó en un nivel intermedio en el contexto europeo (similar al de Escocia, superior al de Irlanda del Norte e inferior al de Dinamarca)<sup>13,15,19</sup> (tabla 3). Estudios de predicción de la incidencia publicados recientemente<sup>20</sup> predicen que las tasas de incidencia del CB en la mujer superarán las de los varones. Probablemente ocurra lo mismo en nuestra área, teniendo en cuenta el mayor incremento observado en las mujeres respecto a los varones.

El CB se diagnostica a una media de edad más temprana que el CEC en ambos sexos, concretamente con unos 10 años de diferencia. Una posible explicación puede responder al distinto modelo etiológico de exposición solar para estos tumores: mientras se considera la exposición solar acumulada como el principal factor de riesgo para el CEC, sería más bien la fotoexposición intensa e intermitente el factor de riesgo para el CB<sup>21</sup>.

En nuestro estudio detectamos un aumento importante de la incidencia del CCNM, siendo éste más importante para el CEC que para el CB, para los mayores de 64 años y mayor para las mujeres. Dicho incremento también ha sido observado en otros estudios poblacionales, como los realizados en 2007 en el este de Escocia y Dinamarca<sup>13,15</sup> (tabla 3).

Una limitación de nuestro estudio es la infraestimación de la incidencia del CCNM, posiblemente como consecuencia de un registro incompleto de los casos, ya que, en un número significativo de ellos, no se realiza el estudio histopatológico de forma sistemática. Las características clínicas, junto con la localización de la lesión, son suficientes para el diagnóstico, a pesar de que los indicadores de calidad evaluados avalan la calidad de los datos utilizados en el estudio.

Por otro lado, la incorporación en la práctica clínica de nuevas estrategias terapéuticas como el uso de inmunomoduladores, la aplicación de fármacos tópicos o la terapia fotodinámica, que consiguen la curación de la lesión sin necesidad de extirpación quirúrgica, puede asimismo conllevar su no inclusión en el registro. Otra limitación en nuestro estudio es la de no poder analizar las tendencias según la sublocalización del tumor en la piel, ya que en un elevado porcentaje de casos no se recogió la información del subtipo anatómico del tumor. Esto sería interesante conocerlo para constatar la mayor frecuencia de localización del CCNM en

áreas corporales fotoexpuestas, ya que el principal factor de riesgo para su desarrollo es la exposición solar.

Analizando los casos de CCNM a lo largo del período de estudio (TB), se observa un incremento del número de casos, que probablemente se deba al envejecimiento de la población. Para evitar el sesgo de la edad y poder realizar comparaciones temporales, se ajusta a la población estándar mundial (TA). Constatamos que se mantiene dicho incremento a lo largo del período de estudio (pero de forma menos acusada). Probablemente

**Tabla 3**

Comparación internacional de la incidencia del cáncer cutáneo no melanoma por sexo

	CEC		CB	
	TA	PCA*	TA	PCA*
<i>Irlanda del Norte (1993-2002)<sup>19</sup></i>				
Varones	46	0,6	94	1,5
Mujeres	23	-0,2	72	-0,6
<i>Alemania (1998-2001)<sup>14</sup></i>				
Varones	11,2	-	53,6	-
Mujeres	5,3	-	44	-
<i>Gales (1998)<sup>18</sup></i>				
Varones	25,2	-	127,9	-
Mujeres	8,6	-	104,8	-
<i>Holanda (1973-2000)<sup>24</sup></i>				
Varones	-	-	93	-
Mujeres	-	-	82	-
<i>Australia (1985-2002)<sup>17</sup></i>				
Varones	499	-	1041	-
Mujeres	291	-	745	-
<i>Escocia (1992-2003)<sup>15</sup></i>				
Varones	24	2,1	60,6	1,4
Mujeres	9,4	3,5	47,4	1,9
<i>Canadá (1992-2001)<sup>23</sup></i>				
Varones	34	-	87	-
Mujeres	16	-	68	-
<i>Dinamarca (2007)<sup>13</sup></i>				
Varones	19,1	3,1	91,2	3,7
Mujeres	12,0	4,3	96,6	4,6
<i>Girona (1994-2007)</i>				
Varones	17,76	3,78	55,77	1,30
Mujeres	7,49	4,24	43,48	2,17

Entre paréntesis se especifica el período de tiempo incluido en cada estudio.

CB: carcinoma basocelular; CEC: carcinoma escamoso cutáneo; PCA: porcentaje de cambio anual (%); TA: tasa ajustada a la población estándar mundial (por 10<sup>5</sup>).

\* Sólo se muestran los resultados de PCA de los estudios que han analizado la tendencia.



este incremento se deba a un cambio en la prevalencia de los factores de riesgo (mayor exposición a la radiación ultravioleta ya sea por el mayor uso de camas solares, cambios en el estilo de vestir, mayor tiempo de permanencia al aire libre, etc.) y/o a la mejora en la detección del tumor. Asimismo, no se puede descartar que parte de este incremento sea debido a una mejora de la exhaustividad del Registro a lo largo de los 14 años del periodo de estudio.

El incremento detectado para el CCNM también se ha observado para el melanoma *in situ* e invasivo (aunque para éstos en una proporción mayor) en la misma región y para periodos similares<sup>22,23</sup>.

La medida preventiva más eficaz es la protección de la exposición solar. Es probable que una protección solar suficiente que comience en la primera infancia pueda prevenir la mayoría de los CCNM. Esto requiere establecer patrones de conducta a una edad temprana, como la aplicación de filtros solares, uso de sombreros y vestidos protectores y evitar el sol durante las horas de máxima intensidad. Asimismo, con el mejor acceso a los servicios sanitarios y la incorporación de nuevas estrategias para el tratamiento de las lesiones precursoras del CEC, se espera una reducción de la incidencia de éste y, por tanto, del CCNM.

Teniendo en cuenta la incidencia en nuestra área, estimamos que para el año 2010 se habrán diagnosticado aproximadamente unos 53.200 nuevos casos de CCNM en España.

En conclusión, en nuestro estudio se observó un aumento importante de la incidencia del CCNM, siendo éste más significativo para el CEC que para el CB, en los mayores de 64 años y en las mujeres.

Un mejor conocimiento de la incidencia del CCNM y la monitorización de su tendencia permitirá evaluar de forma precisa el impacto clínico, asistencial y económico del cáncer cutáneo, el más frecuente en nuestra población, lo que contribuirá en un futuro, a partir de los datos obtenidos, a mejorar las estrategias de planificación sanitaria.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

- Vilar Coromina N, Marcos-Gragera R. Linfomas primarios cutáneos: incidencia y supervivencia poblacional, 1994-2004. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:396-7.
- Vilar-Coromina N, Perez Bueno F, Alsina M, Vilardell L, Izquierdo A, Marcos-Gragera R. Carcinoma de células de Merkel cutáneo: incidencia y supervivencia poblacional, 1995-2005. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:701-3.
- Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. *Lancet*. 2010;375:673-85.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893-917.
- Marcos-Gragera R, Cardo X, Galceran J, Ribes J, Izquierdo A, Borrás J. Incidencia del cáncer en Cataluña, 1998-2002. *Med Clin (Barc)*. 2008;131 Suppl 1:4-10.
- Institut d'Estadística de Catalunya; 2010 [consultado 24/09/10]. Disponible en: <http://www.idescat.es>.
- Parkin DM, Chen VW, Ferlay J, Galceran J, Storm HH, Whelan S. Comparability and Quality Control in Cancer Registration. Lyon: IARC; 1994.
- Viladell L, Izquierdo A, Marcos R, Vilardell L, Bosch FX, Moreno V, et al. El cáncer en Girona, 1994-1997. 1.ª ed. Barcelona: Thau; 2000.
- Frit A, Jack A, Percy C, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin M, et al. International Classification of Diseases for Oncology. 3rd ed. Geneva: World Health Organisation ed; 2000.
- Tyczynski J, Dèmaire E, Parkin M. Standards and guidelines for cancer registration in Europe. IARC Technical Publication N° 40. Lyon: IARC; 2003.
- Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-57). Sendai: Tohoku University School of Public Health; 1960.
- Statistical Research and Applications Branch National Cancer Institute; 2010 [consultado 4/05/2010]. Disponible en: <http://srab.cancer.gov/joinpoint>.
- Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L, Olesen AB, Kjaer SK. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: Rapid incidence increase among young Danish women. *Int J Cancer*. 2010;127:2190-2198.
- Katalinic A, Kutz U, Schafer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol*. 2003;149:1200-6.
- Brewster DH, Bhatti IA, Inglis JH, Nairn ER, Doherty VR. Recent trends in incidence of nonmelanoma skin cancers in the East of Scotland, 1992-2003. *Br J Dermatol*. 2007;156:1295-300.
- Holme SA, Malinowski K, Roberts DL. Changing trends in non-melanoma skin cancer in South Wales, 1988-98. *Br J Dermatol*. 2000;143:1224-9.
- Staples MP, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R, Giles GG. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust*. 2006;184:6-10.
- Bielsa I, Soria X, Esteve M, Ferrandiz C. Population-based incidence of basal cell carcinoma in a Spanish Mediterranean area. *Br J Dermatol*. 2009;161:1341-6.
- 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;156:1301-7.
- De Vries E, van de Poll-Franse LV, Louwman WJ, de Gruij FR, Coebergh JW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol*. 2005;152:481-8.
- Kricker A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? A case-control study in Western Australia. *Int J Cancer*. 1995;60:489-94.
- Marcos-Gragera R, Vilar-Coromina N, Galceran J, Borrás J, Cléries R, Ribes J, et al. Rising trends in incidence of cutaneous malignant melanoma and their future projections in Catalonia, Spain: increasing impact or future epidemic? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:1083-8.
- Vilar-Coromina N, Vilardell L, Cano A, Marcos-Gragera R. Rápido incremento de la incidencia del melanoma *in situ* en Girona (España) 1994-2005. ¿Efectividad de la campañas de diagnóstico precoz? *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:561-3.
- De Vries E, Louwman M, Bastiaens M, De Gruij F, Coebergh JW. Rapid and continuous increases in incidence rates of basal cell carcinoma in the southeast Netherlands since 1973. *J Invest Dermatol*. 2004;123:614-8.
- Hayes RC, Leonfellner S, Pilgrim W, Liu J, Keeling DN. Incidence of nonmelanoma skin cancer in New Brunswick, Canada, 1992 to 2001. *J Cutan Med Surg*. 2007;11:45-52.



## Artículo 2: Rising trends in incidence of cutaneous malignant melanoma and their future projections in Catalonia, Spain: increasing impact or future epidemic?

DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03602.x

JEADV

## ORIGINAL ARTICLE

### Rising trends in incidence of cutaneous malignant melanoma and their future projections in Catalonia, Spain: increasing impact or future epidemic?

R Marcos-Gragera,<sup>†,‡,\*,1</sup> N Vilar-Coromina,<sup>§,\*,1</sup> J Galceran,<sup>††</sup> J Borràs,<sup>††,‡‡</sup> R Clèries,<sup>§§,\*\*,†</sup> J Ribes,<sup>§§,\*\*,†</sup> R Gispert,<sup>†††</sup> A Izquierdo,<sup>†</sup> JM Borràs<sup>§§,\*\*,†</sup>

<sup>†</sup>Girona Cancer Registry and Catalan Cancer Plan, Department of Health, Regional Government of Catalonia, Girona

<sup>‡</sup>Nursing Department, University of Girona, Girona

<sup>§</sup>Dermatology Unit, Hospital Sant Jaume, Olot

<sup>§§</sup>Medicine Department, Autonomous University of Barcelona (UAB), Barcelona

<sup>††</sup>Tarragona Cancer Registry, Foundation Society for Cancer Research & Prevention, Reus, Pere Virgili Health Research Institute

<sup>‡‡</sup>Rovira i Virgili University, Tarragona

<sup>§§</sup>Catalonia Cancer Registry, Catalan Cancer Plan, Department of Health, Regional Government of Catalonia, Barcelona

<sup>\*\*</sup>Department of Clinical Sciences, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), University of Barcelona

<sup>†††</sup>Health Information and Studies Service, Department of Health, Regional Government of Catalonia, Barcelona, Spain

\*Correspondence: Rafael Marcos-Gragera. E-mail: rmarcos@ico.scs.es

## Abstract

**Background** During the past decades, there has been a substantial increase in the incidence of cutaneous malignant melanoma (CMM) among all Caucasian populations. Spain presents one of Europe's lowest incidence and mortality rates.

**Objective** The aim of this study was to analyse the recent trends of CMM incidence and mortality in a region with lower incidence as well as to project their future trends.

**Methods** Cutaneous malignant melanoma incidence data were provided by the Tarragona and Girona population-based cancer registries and mortality data were provided by the Mortality Registry of Catalonia. Time trends of incidence and mortality rates by CMM were assessed through the estimated annual percentages of change of the incidence and mortality age-standardized rates to the World Standard Population. Projections were based on a Bayesian age-period-cohort model using second order autoregressive effects on age.

**Results** During the last 20 years CMM incidence has increased substantially at a faster rate than any other neoplasms in Catalonia, particularly among women and this trend will probably continue for the next several years. Nevertheless, CMM mortality trends have been and probably will remain stable during this period.

**Conclusion** Improvements in preventive activities should be implemented to decrease incidence and mortality from this cancer. Monitoring stage-specific trends in CMM incidence can assess the impact of preventive strategies; for this reason more complete information on diagnostic features of CMM patients in the Spanish population-based cancer registries are necessary.

Received: 28 August 2009; Accepted: 13 January 2010

## Keywords

Bayesian age-period-cohort model, cutaneous malignant melanoma, incidence, mortality, projections

## Conflicts of interest

None declared.

<sup>†</sup>These authors equally contributed to this study.

Presented in the 30th annual meeting of the International Association of Cancer Registries (IACR) and Clinical Oncological Society of Australia (COSA). Sydney, 18–20 November, Abstract 237. *Asia-Pac J Clin Oncol* 2006; 4(Suppl. 2): A81.

## Introduction

Cutaneous malignant melanoma (CMM) accounts for 160 000 new cases annually worldwide, with a slightly higher occurrence in women than in men (M : W sex ratio, 0.97).<sup>1</sup> It is a particularly common tumour in fair-skinned white populations. The highest

incidence rates were observed in Australia and New Zealand followed by North America and Northern Europe. Spain presents one of Europe's lowest incidence and mortality rates.<sup>2</sup>

In European countries, melanoma incidence is higher among women than men, but in other predominantly Caucasian populations such as Australia and the United States this malignancy is more common among men.<sup>3</sup> In Spain, as in the majority of Caucasian populations, the most frequent primary site for CMM is the torso or upper body in men and in the lower extremities in women.<sup>4,5</sup> The risk of developing CMM is generally higher in fair-skinned Caucasian populations and is related to intense and intermittent exposure to natural and artificial UV-exposure<sup>6,7</sup> and a history of sunburns particularly during childhood.<sup>8–10</sup>

During the past several decades, there has been a substantial increase in the incidence of CMM among all Caucasian populations. The annual percentage of increase in incidence rates varies among populations, but in general it has been in the order of 3–7% per year for fair-skinned Caucasian populations.<sup>11</sup> Very few data are available on CMM occurrence in Southern Europe. In this article, we present recent trends of CMM incidence and mortality in a Southern European region with lower incidence as well as to project their future trends with the aim to provide up-to-date information on CMM incidence and mortality in Catalonia.

## Material and methods

### Data sources

Cutaneous malignant melanoma incidence data were provided by the Tarragona and Girona population-based cancer registries (period 1985–2002) covering a total of 18.5% of the Catalan population (1 174 977 inhabitants, according to year 2001 census). Mortality data were provided by the Mortality Registry of Catalonia (period 1985–2004), which covers the whole Catalan territory (6 343 110 inhabitants, according to year 2001 census).

Cutaneous malignant melanoma cases were extracted from these registries using codes based on the International Classification of Diseases (ICD) in its 9th edition for the period 1985–1998 (ICD-9 code 172) and in its 10th edition for the period 1999–2004 (ICD-10 code C43).

Population pyramids were those given by the Spanish National Institute of Statistics (INE, <http://www.ine.es>, last accessed April 29th 2009) until 1985 and by the Catalan Institute of Statistics (IDESCAT, <http://www.idescat.cat>, last accessed April 25th 2009) for the period 1986–2004, all computed for July 1st. Future Catalan population for the period 2005–2019 were extracted from IDESCAT projections according to a medium-high scenario, characterized by a moderate growth of fecundity and high immigration rates.

### Statistical methodology

Cases considered were those individuals older than 15 years and, age groups were aggregated in 5-years, obtaining a total of 15 age

groups (from 15 to 19, ..., >85). Time trends of incidence and mortality rates by CMM were assessed through the estimated annual percentages of change (EAPC) of the incidence and mortality age-standardized rates to the World Standard Population (ASRw). To assess the burden of CMM in Catalonia during the period of study, the number of cases (N) and crude rates (CR) per 100 000 person-years were also calculated.<sup>12</sup>

Projections of the future number of cases were based on a Bayesian age-period-cohort (APC) model<sup>13</sup> assuming a Poisson distribution for the number of cases. This APC model has been fitted to rates from 1985 to 2004 (basis period) to use this time-trend to predict future rates for a certain time-period or for a certain area where incidence data are not available. The Bayesian method extracts the necessary information from the basis period data to describe the observed trend, projecting it into the future in the smoothest possible way and achieving sensible predictions in situations when other methods would fail.<sup>13,14</sup> Data were arranged in 5-year periods (1985–1989, 1990–1994, 1995–1999, 2000–2004) and fifteen 5-year age groups determining 19 cohorts. The 10-year cohort groups were defined by their midyears (starting with 1900 and finishing with the cohort 1980). For incidence data, we have assumed that for years 2003 and 2004 the number of incident cases was the same as for 2002. The APC model has been used with two aims: (i) to estimate the number of incident cases in Catalonia during the period 1985–2004 based on rates from Tarragona and Girona Cancer registries in this period and (ii) to project the number of expected cases for 2005–2019. The APC model has been fitted to the basis period 1985–2004 and predictions have been made based on this model taking into account future population pyramids. In this line, we have predicted the future number of cases, CR and ASRw. The software used for the analyses was WinBUGS 1.4<sup>15</sup> which allowed us to perform Bayesian inference using Gibbs Sampling. R2WinBUGS<sup>16</sup> library was used as an interface to run WinBUGS within the statistical software R (R development). For each model, it has been run three chains with 100 000 iterations, discarding the first 10 000 burning samples.<sup>13,17</sup> After convergence of all parameters the posterior median value for the expected number of total deaths were estimated.

## Results

During 2000–2002, the estimated annual average number of new CMM cases diagnosed in Catalonia was 237 in men and 354 in women (1.40% and 2.80% of total cancer cases respectively). The corresponding crude rates per 100 000 person-years (CR) were 9.53 for men 12.86 cases for women. Corresponding age-standardized rates were (ASRw) 7.97 and 10.48 cases per 100,000 person-years for men and women respectively (sex ratio: 0.76) (Table 1).

The percentage of microscopically verified CMM cases was 99.2% in men and 98.9% in women; the percentage of cases detected only by death certificates was 0% and 1.2% respectively. Mean age of CMM incident cases was statistically lower in women

**Table 1** Cutaneous malignant melanoma incidence and mortality in Catalonia: trends during 1985–2004 and projections for 2005–2019

			1985–1989	1990–1994	1995–1999	2000–2002	2005–2009	2010–2014	2015–2019
Incidence	Men	N	149	173	222	237	307	369	441
		CR	5.57	7.08	9.35	9.53	10.43	12.04	13.87
		ASRw	4.78	5.84	7.63	7.97	8.31	9.69	11.01
		EAPC <sub>1985–2002</sub>	3.52* (CI 95%: 0.91–7.65)						
	Women	N	137	221	309	354	478	624	815
		CR	5.18	8.46	11.02	12.66	15.67	19.72	24.95
		ASRw	4.15	6.68	9.09	10.48	13.21	17.05	22.51
		EAPC <sub>1985–2002</sub>	6.46* (CI 95%: 4.41–8.55)						
			1985–1989	1990–1994	1995–1999	2000–2004	2005–2009	2010–2014	2015–2019
Mortality	Men	N	41	53	51	66	80	93	108
		CR	1.78	2.07	2.21	2.52	2.72	3.06	3.41
		ASRw	1.53	1.73	1.72	1.82	1.35	1.45	1.47
		EAPC <sub>1985–2004</sub>	0.82 (CI 95%: –6.38; 7.54)						
	Women	N	35	39	46	55	67	81	97
		CR	1.42	1.49	1.73	2.11	2.28	2.58	2.99
		ASRw	0.97	1.05	1.13	1.27	1.33	1.56	1.68
		EAPC <sub>1985–2004</sub>	2.05 (CI 95%: –8.41; 14.25)						

N, Average of the annual number of new cases; CR, Crude rate per 100 000 person-years; ASRw, World age-standardised rate per 100 000 person-years; EAPC, estimated annual percentage of change in the specified period and its 95% confidence interval.

\*Statistically significant.

(56.2 years) than in men (60.5 years). In both sexes, CMM incidence increased with age. Among the population aged 15–54 years, incidence was higher among females than males, for the older age groups incidence was similar for both sexes (Fig. 1).

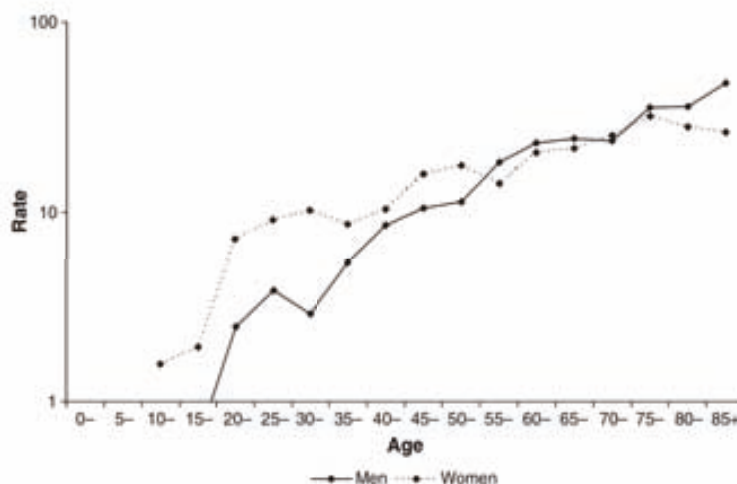
The predicted number of CMM patients increased markedly for females, with a more than doubling of cases for the period 2015–2019 compared with the most recent available observed period (2000–2002) (Table 1).

During 2000–2004, the mortality ASRw of CMM in Catalonia were higher in men (1.82) than in women (1.27); (sex ratio 1.43), translating into an annual average number of 55 female and 66

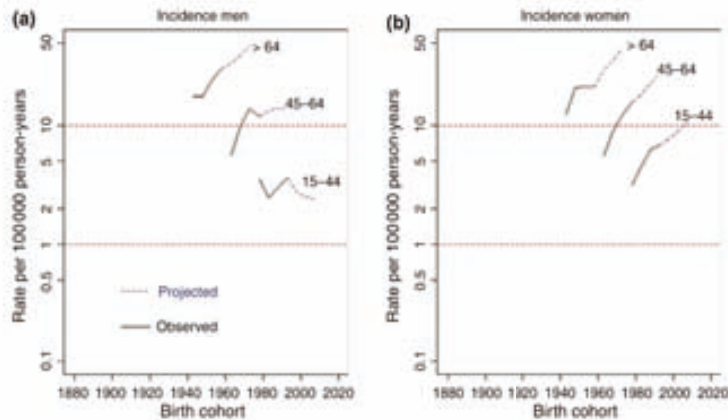
male CMM deaths in Catalonia. CMM mortality rates remained stable during the period 1985–2004 in both sexes (Table 1).

From 1985–89 to 2000–2002, incidence ASRw of CMM increased among females from 4.15 to 10.48 with an EAPC of 6.46% (95% CI: 4.41–8.55), whereas in men, incidence was 4.78 in 1985–89 and 7.97 in 2002 (EAPC: 3.52%; 95% CI: 0.91; 7.65) (Table 1). During the most recent period (1995–2002), trends in incidence among males remained stable (EAPC: 1.05; 95% CI: –3.05–4.31) (data not shown).

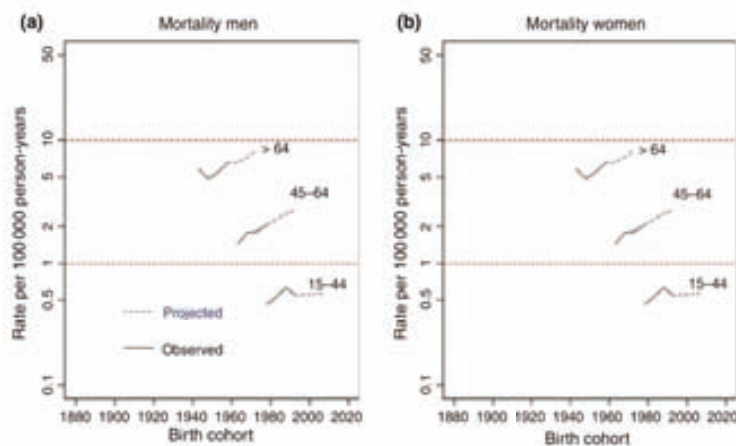
Among men, a stabilization of CMM incidence rates occurred in middle aged groups (45–64 years) and among people born after



**Figure 1** Age-specific cutaneous malignant melanoma incidence rates per 100 000 person-years in Tarragona and Girona provinces, Catalonia, Spain, 1998–2002.



**Figure 2** Observed and projected incidence rates of cutaneous malignant melanoma Catalonia by sex, age and birth cohorts for the period 1985–2019 in Catalonia.



**Figure 3** Observed and projected mortality rates for cutaneous malignant melanoma by sex, age and birth cohorts for the period 1985–2019 in Catalonia.

1970. Incidence rates are expected to increase for the oldest age groups (65+ years) (Fig. 2). In women, increases in all age groups and in each successive birth cohort between 1900 and 1950 are expected.

For the next 15 years, in men, our statistical analysis predicted a decrease of CMM mortality among younger age group, a stabilization in the middle age group (45–64) and an increase in the oldest (>64 years). For women, CMM mortality rates are expected to stabilize among the young age groups (aged <44 years) and to increase among the older women (Fig. 3).

### Discussion

This study describes the changing incidence and mortality trends of CMM in Catalonia during the last two decades and their projections using a Bayesian method for a period of 15 years. Catalonia, like Spain, has one of the lowest European CMM incidence and mortality rates. However, this situation is beginning to change in a quite accelerated way: during the last two decades, CMM inci-

dent cases have substantially increased, although it began later than in northern Europe and from a lower incidence rate.

Over the past 20 years, it has been observed that in Australia, Northern Europe and among Caucasian populations of the USA, CMM incidence has increased in the older age groups but has remained stable among the young (<45 years) and shows a remarkable cohort effect.<sup>18</sup> In Catalonia, CMM incidence appears to have reached a plateau over the recent period (1995–2002) in men, especially in younger age groups and more recent birth cohorts. However, among women the incidence is still increasing in all age groups. A large proportion of the increase in observed CMM incidence rates, mainly among women, is probably comprised of thin melanomas as has been observed in other European populations.<sup>19,20</sup> Population based cancer registries that collect data about the stages of CMM showed that among young people, incidence of thin melanomas increases, whereas among the elderly people, the incidence of thick melanomas continue to rise.<sup>19,20</sup> These observations among the elderly people are consistent with

the hypothesis that the increased incidence of CMM is real and not just because of a higher detection associated with the implementation of screening programmes, increased coverage of cancer registries or changes in diagnostic criteria implemented in recent decades.<sup>18,21</sup>

Although improvements on diagnostic practices applied, the most probable reason of the increase of CMM incidence is changes on exposure to ultraviolet radiation. Primary prevention as proposed in the European code against cancer<sup>22,23</sup> and early detection in primary care could be effective activities and warrant reinforcement. Projected CMM cases are useful to assess potential impact of these activities included in the Spanish cancer strategy.<sup>24</sup> However, these prevention programmes seem to be insufficiently effective in some populations (old people) in which CMM are still diagnosed at a late stage. Specific strategies aimed at early detection are, therefore, required for this tumour to reduce its incidence and mortality. Early detection campaigns raising awareness for thin lesions can potentially improve melanoma survival rates.

Intense and intermittent exposure to sunlight caused mainly by the recreational exposure to sun, which has been constantly increasing in Spain from the sixties onwards, together with better access to health care, could be the main factor explaining the increase of CMM incidence. However, further epidemiological studies would be necessary to explain the fall of CMM incidence observed in young men.

According to age group and birth cohort, the stability of CMM mortality rates observed in Catalonia in both sexes could be explained as a result of declining CMM mortality in younger men, a stabilization in younger women and an increase in the oldest age groups (men >64 years and women >45 years). These CMM trends are consistent with those reported in several European countries,<sup>25</sup> the USA,<sup>26,27</sup> Australia<sup>26,28</sup> and New Zealand.<sup>29</sup> Cohort effects usually seem to come from environmental and societal changes such as skin cancer prevention campaigns or opportunistic screening. However, current declines in CMM mortality, mostly in young people, could be influenced by better access to health care, and early detection, with a consequent improved survival.<sup>30</sup>

In Europe, there was great CMM geographical disparity, with a double decreasing North-South East-West gradient in incidence. The analysis of the recent trends in countries with high CMM incidence such as those of northern Europe showed stabilization in the incidence and decreased mortality in young adults. The ratio Incidence/Mortality is higher in developed countries (where there is higher incidence), and is probably resulting from increased detection of localized CMM.<sup>21,31,32</sup>

Mortality rates are higher among men than women, and this could be associated with better survival rates in women.<sup>33</sup> In Catalonia, there has been an important increase in 5-year relative survival of CMM from the period 1985–1989 (men: 72.4%; women: 73.5%) to 1995–1999 (men: 83.4%; women: 83.9%),<sup>34</sup> which could be attributable by earlier diagnosis. The survival observed in

Catalonia was similar to the average European survival (men: 77.7; women: 87.2).<sup>35</sup>

This superior survival among females is a universal phenomenon but poorly understood, although it is often hypothesized that CMMs among males occur more often on the trunk (associated with worse survival) and are often in a higher stage. This poorer stage distribution among males would be attributable to less knowledge of prevention measures and lower participation in screening activities might be other reasons.<sup>25,31,36</sup> However, after correction for anatomical site and stage at diagnosis, CMM survival remains significantly better for females than for males.<sup>33</sup>

Some limitations must be considered in the interpretation of our findings. First, it is difficult to accurately assess CMM incidence trends without information on tumour thickness and CMM site. Second, demographic projections are dependent on population movements, especially immigration and could affect the projections in incidence and mortality of CMM. As this has been the key determinant of demographic changes that have occurred in Catalonia in recent years and will likely continue to be, it must be taken into account. Third, changes in the capacity of detection cases of CMM by cancer registries could affect the projections in incidence and mortality of CMM. Finally, modifications in the therapy, extension of early detection activities as well as primary prevention programmes could also modify the estimated projections of CMM incidence and mortality.

In summary, during the last 20 years CMM incidence has increased at a faster rate than any other neoplasm in Catalonia, such as lung and breast cancer, which have been the most frequent tumours in men and women respectively. Although the incidence of lung and breast cancer increased steadily during the 1980s and 1990s, incidence tended to stabilize in recent years.<sup>37</sup> This effect is not observed in CMM, but the remarkable fact is that although it ranked at only the fourteenth and the eight most frequent cancer cases in men and women (1.40% and 2.80% of total cancer cases) respectively, its trend to increase is the highest and our projections show that this situation will continue in the future. This data highlighted epidemiological characteristics of the impact of CMM in Catalonia, which should be taken into account to set the priorities that must establish the priorities on cancer prevention and care services in the future. Fortunately, CMM mortality trends remained stable during this period and will probably remain stable during the next few years. Improvements in the preventive activities should be implemented to decrease incidence and mortality from this cancer. Monitoring stage-specific trends in CMM incidence can assess the impact of preventive strategies; for this reason more complete information on diagnostic features of CMM patients in the Spanish population-based cancer registries is necessary. Finally, CMM incidence and mortality in Catalonia are low but as CMM is largely a preventable tumour, which is currently occurring increasingly frequently, it should receive higher priority for preventive, diagnostic and therapeutic strategies aiming the reduction of its impact. The

increasing trend is consistent and together with the estimated projections in the immediate future presented here should strengthen the evidence-base for the prevention and early detection activities to control this cancer.

### Funding sources

Partial support has been received from the Instituto de Salud Carlos III of the Spanish Government (network of cancer research groups RD06/0020/0089).

### Acknowledgements

The authors thank Esther de Vries for her useful comments.

### References

- 1 Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBALCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. IARC CancerBase No. 5, version 2.0. IARC Press, Lyon, 2004.
- 2 Curado MP, Edwards B, Shin HR et al. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX*. IARC Scientific Publications No. 160, IARC, Lyon, 2007.
- 3 Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002; **146**(Suppl. 61): 1–6.
- 4 Clark LN, Shin DB, Troxel AB, Khan S, Sober AJ, Ming ME. Association between the anatomic distribution of melanoma and sex. *J Am Acad Dermatol* 2007; **56**: 768–773.
- 5 Ocaña-Riola R, Martínez-García C, Serrano S, Buendía-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**: 169–174.
- 6 Veierød MB, Weiderpass E, Thuren M et al. A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous malignant melanoma in women. *J Natl Cancer Inst* 2003; **95**: 1530–1538.
- 7 International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: a systematic review. *Int J Cancer* 2007; **120**: 1116–1122.
- 8 Whiteman DC. Melanoma and sun exposure. *Lancet* 1995; **346**: 1224–1225.
- 9 Whiteman DC, Green AC. Melanoma and sun exposure: where are we now? *Int J Dermatol* 1999; **38**: 481–489.
- 10 Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control* 2001; **12**: 69–82.
- 11 Lens MB, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2004; **150**: 179–185.
- 12 Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume II – the design and analysis of cohort studies. *IARC Sci Publ* 1987; **82**: 1–406.
- 13 Bray I. Application of Markov chain Monte Carlo methods to projecting cancer incidence and mortality. *Appl Statist* 2002; **51**: 151–164.
- 14 Bashir SA, Esteve J. Projecting cancer incidence and mortality using Bayesian age-period-cohort models. *J Epidemiol Biostat* 2001; **6**: 287–296.
- 15 Spiegelhalter DJ, Best NG, Carlin BP, van der Linde AJ. Bayesian measures of model complexity and fit (with discussion). *J Roy Stat Soc B* 2002; **64**: 583–639.
- 16 Sturtz S, Ligges U, Gelman A. A package for running WinBUGS from R. *J Stat Soft* 2005; **12**: 1–16.
- 17 Cléries R, Ribes J, Esteban L, Martínez JM, Borrás JM. Time trends of breast cancer mortality in Spain during the period 1977–2001 and Bayesian approach for projections during 2002–2016. *Ann Oncol* 2006; **17**: 1783–1791.
- 18 Espey DK, Wu XC, Swan J et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2004, featuring cancer in American Indians and Alaska Natives. *Cancer* 2007; **110**: 2119–2152.
- 19 Downing A, Yu XQ, Newton-Bishop J, Forman D. Trends in prognostic factors and survival from cutaneous melanoma in Yorkshire, UK and New South Wales, Australia between 1993 and 2003. *Int J Cancer* 2008; **123**: 861–866.
- 20 Lipsker DM, Hedelin G, Heid E, Grosshans EM, Cribrier BJ. Striking increase of thin melanomas contrasts with stable incidence of thick melanomas. *Arch Dermatol* 1999; **135**: 1451–1456.
- 21 Murray CS, Stockton DL, Doherty VR. Thick melanoma: the challenge persists. *Br J Dermatol* 2005; **152**: 104–109.
- 22 Boyle P, Autier P, Bartelink H et al. European code against cancer and scientific justification: third version (2003). *Ann Oncol* 2003; **14**: 973–1005.
- 23 Boyle P, Dore JF, Autier P, Ringborg U. Cancer of the skin: a forgotten problem in Europe. *Ann Oncol* 2004; **15**: 5–6.
- 24 Spanish Cancer Strategy of the NHS. Ministry of Health and Social Policy, Madrid, 2009. (accessible at <http://www.msps.es>).
- 25 Bosetti C, La Vecchia C, Naldi L, Lucchini F, Negri E, Levi F. Mortality from cutaneous malignant melanoma in Europe. Has the epidemic levelled off? *Melanoma Res* 2004; **14**: 301–309.
- 26 Severi G, Giles GG, Robertson C, Boyle P, Autier P. Mortality from cutaneous melanoma: evidence for contrasting trends between populations. *Br J Cancer* 2000; **82**: 1887–1891.
- 27 Scotto J, Pitcher H, Lee JA. Indications of future decreasing trends in skin-melanoma mortality among whites in the United States. *Int J Cancer* 1991; **49**: 490–497.
- 28 Giles GG, Armstrong BK, Burton RC, Staples MP, Thursfield VJ. Has mortality from melanoma stopped rising in Australia? Analysis of trends between 1931 and 1994. *BMJ* 1996; **312**: 1121–1125.
- 29 Bulliard JL, Cox B. Cutaneous malignant melanoma in New Zealand: trends by anatomical site, 1969–1993. *Int J Epidemiol* 2000; **29**: 416–423.
- 30 Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Lapetra-Peralta J, Conejo-Mir JS. Has mortality from malignant melanoma stopped rising in Spain? Analysis of trends between 1975 and 2001. *Br J Dermatol* 2005; **152**: 997–1000.
- 31 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; **107**: 119–126.
- 32 Coory M, Baade P, Aitken J, Smithers M, McLeod GR, Ring I. Trends for *in situ* and invasive melanoma in Queensland, Australia, 1982–2002. *Cancer Causes Control* 2006; **17**: 21–27.
- 33 de Vries E, Nijsten TE, Visser O et al. Superior survival of females among 10,538 Dutch melanoma patients is independent of Breslow thickness, histologic type and tumor site. *Ann Oncol* 2008; **19**: 583–589.
- 34 Galceran J, Puidfabregas A, Ribes G, Izquierdo A, Pareja L, Marcos-Gragera R. Evolución de la supervivencia del cáncer en Cataluña y comparación con Europa. *Med Clin (Barc)* 2008; **131**(Suppl. 1): 19–24.
- 35 Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EURO-CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009; **45**: 931–991.
- 36 Streetly A, Markowe H. Changing trends in the epidemiology of malignant melanoma: gender differences and their implications for public health. *Int J Epidemiol* 1995; **24**: 897–907.
- 37 Boeras J, Ameljeide A, Villardell L, Valls J, Marcos-Gragera R, Izquierdo A. Trends in cancer incidence in Catalonia, 1985–2002. *Med Clin (Barc)* 2008; **131**(Suppl.1): 11–18.



### Artículo 3: Rápido incremento de la incidencia del melanoma in situ en Girona (España) 1994-2005. ¿Efectividad de las campañas de diagnóstico precoz?

#### Rápido incremento de la incidencia del melanoma in situ en Girona (España) 1994-2005. ¿Efectividad de las campañas de diagnóstico precoz?

#### Rapid Increase in Incidence of Melanoma In Situ in Girona (Spain), 1994-2005. Effectiveness of Public Education Campaigns About Early Diagnosis

Sr. Director:

La incidencia del melanoma cutáneo invasivo ha aumentado de forma importante en las últimas décadas en la población caucásica, con un porcentaje de incremento anual del 3-7%<sup>1</sup>. Aunque España presenta una de las cifras de incidencia y mortalidad más bajas de Europa<sup>2,3</sup>, estudios recientes también señalan este aumento<sup>4</sup>. Sin embargo, no disponemos de datos epidemiológicos sobre la incidencia del melanoma *in situ* (MIS), aquel confinado a la epidermis, en nuestro país.

Con el objetivo de conocer la incidencia y tendencia del MIS se analizaron los datos proporcionados por el Registro de Cáncer de Girona, un registro de base poblacional que abarca la provincia de Girona y que cubre una población de 687.331 habitantes según el censo de 2006.

Se calcularon las tasas de incidencia brutas y ajustadas por edad a la población estándar mundial mediante el método directo. Para estimar el porcentaje de cambio anual (PCA) de la incidencia del MIS durante los 12 años del período de estudio (1994-2005) se utilizó el modelo de regresión Joinpoint<sup>5</sup>. Las diferencias del MIS según el sexo se examinaron con un t-test para la variable edad y una prueba de Chi cuadrado para las variables categóricas.

Entre 1994 y 2005, 688 pacientes residentes en la provincia de Girona fueron diagnosticados de melanoma cutáneo; en 550 el diagnóstico fue melanoma invasivo (79,94%), mientras en 138 el diagnóstico fue MIS (20,06%). Todos los casos analizados fueron confirmados histológicamente. De los 138 MIS, 84 (60,9%) fueron mujeres con una media de edad al diagnóstico de 62,96 años (rango: 22-92), mientras que 54 (39,1%) fueron hombres con una media de edad de 61,20 años (rango: 25-88), no existiendo diferencias

estadísticamente significativas entre sexos. La localización anatómica más frecuente del MIS fue la cabeza y el cuello (42,8%) seguida del tronco (22,5%). La distribución por sexos no fue estadísticamente significativa ( $p=0,20$ ). En cuanto a la histología de los MIS, aproximadamente el 60% de los casos correspondían al lentigo maligno con una media de edad al diagnóstico de 69,2 años, superior significativamente a la media de edad de los otros grupos histológicos (datos no mostrados) (tabla 1).

La tasa de incidencia del MIS se incrementó de 0,54 casos por 100.000 hombres-año en el período 1994-96 a 1,44 casos por 100.000 hombres-año en el período 2003-2005. En las mujeres se observó un incremento aún más pronunciado, pasando de 0,68 casos por 100.000 mujeres-año en el período 1994-96 a 2,23 casos por 100.000 mujeres-año en el período 2003-2005. Durante los 12 años del estudio y en nuestra área la incidencia del MIS se ha incrementado de una forma mucho más marcada que el melanoma invasivo<sup>4</sup>. El porcentaje de incremento anual para los hombres fue del 11,51% (IC 95%: 4,61-18,86), siendo para las mujeres del 11,43% (IC 95%: 2,04-21,69) (tabla 2).

Los estudios epidemiológicos sobre la incidencia del MIS de base poblacional son escasos. Hasta la fecha se han publicado 4 estudios (Suecia 1968-1992<sup>6</sup>, sur de Australia 1981-1992<sup>7</sup>, EE.UU. 1975-1997<sup>8</sup> y Queensland [Australia] 1982-2002<sup>9</sup>) constatándose en todos ellos un importante incremento de la incidencia del MIS, de alrededor del 10%, concordante con nuestros resultados (del 11%).

Es importante resaltar que en nuestra población los pacientes diagnosticados de MIS fueron unos tres años mayores que los sujetos con lesiones invasivas (datos no mostrados), resultados similares a los de la casuística americana con una diferencia de 4 años<sup>8</sup>. Este incremento en la edad de diagnóstico del MIS en nuestra población es debido a que el tipo histológico que predomina en las lesiones *in situ* es el lentigo maligno, melanoma que se da sobre todo en zonas fotoexpuestas (cabeza y cuello) en personas de edad avanzada<sup>10,11</sup>.

No cabe duda de que la población está mejor informada de los riesgos de la exposición solar. Esta conciencia social, junto con la campañas de detección precoz como el «Día del Euromelanoma», instaurada en el año 2000 por la Academia Europea de Dermatología<sup>12</sup>, el mejor acceso al sistema de salud y la más frecuente extirpación de lesiones pigmentadas sospechosas<sup>13</sup>, pueden haber contribuido al incremento de la incidencia del MIS.

Tabla 1 Características del melanoma in situ según el sexo. Girona, 1994-2005

Variable	Total	(%)	Hombres (n)	(%)	Mujeres (n)	(%)	Valor p
<b>Edad</b>							
Media (años)	62,28		61,20		62,96		0,524
Min-máx (años)	(22-92)		(25-88)		(22-92)		
<b>Grupos de edad</b>							0,215
15-44	22	(15,9)	7	(13,0)	15	(17,9)	
45-64	42	(30,4)	21	(38,9)	21	(25,0)	
≥65	74	(53,6)	26	(48,1)	48	(57,1)	
<b>Localización</b>							0,200
Cabeza y cuello	59	(42,8)	26	(48,1)	33	(39,3)	
Tronco	31	(22,5)	14	(25,9)	17	(20,2)	
Miembro superior	7	(5,1)	3	(5,6)	4	(4,8)	
Miembro inferior	16	(11,6)	2	(3,7)	14	(16,7)	
Otros y SAI	25	(18,1)	9	(16,7)	16	(19,0)	
<b>Histología</b>							0,459
MES	4	(2,9)	1	(1,9)	3	(3,6)	
LM	79	(57,2)	28	(51,9)	51	(60,7)	
MLA	1	(0,7)	0	(0,0)	1	(1,2)	
Otros y SAI	54	(39,1)	25	(46,3)	29	(34,5)	
<b>Periodo diagnóstico</b>							
1994-1999	44	(31,88)	18	(33,3)	26	(30,9)	
2000-2005	94	(68,12)	36	(66,7)	58	(69,1)	
<b>Total</b>	138	(100,0)	54	(39,1)	84	(60,9)	

LM: lentigo maligno; MLA: melanoma lentiginoso acral; MES: melanoma de extensión superficial; SAI: *sine alter indicatio* (sin otra indicación).

Tabla 2 Incidencia del melanoma in situ en Girona: tendencias durante el periodo 1994-2005

	1994-1996	1997-1999	2000-2002	2003-2005
<b>In situ</b>				
<b>Hombres</b>				
N	6	12	13	23
TB	0,78	1,53	1,57	2,43
TA <sub>m</sub>	0,54	0,95	0,97	1,44
PCA <sub>1994-2005</sub>	11,51% (IC 95%: 4,61 a 18,86)*			
<b>Mujeres</b>				
N	9	17	22	36
TB	1,15	2,13	2,62	3,85
TA <sub>m</sub>	0,68	1,4	1,5	2,23
PCA <sub>1994-2005</sub>	11,43% (IC 95%: 2,04 a 21,69)*			

\*Estadísticamente significativo; N: promedio anual del número de casos nuevos; PCA: porcentaje estimado de cambio anual y su intervalo de confianza del 95%; TA<sub>m</sub>: tasa ajustada por edad a la población estándar mundial por 100.000 personas-año; TB: tasa bruta por 100.000 personas-año.

Monitorizar las tendencias del melanoma según el estadiaje nos permitirá evaluar en un futuro la efectividad de las campañas de prevención del melanoma cutáneo en nuestro país; por esta razón sería necesario disponer de más información sobre las características diagnósticas del melanoma cutáneo por parte de los registros españoles de cáncer de base poblacional.

## Bibliografía

1. Lens MB, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol.* 2004;150:179-85.
2. Saenz S, Conejo-Mir J, Cayuela A. Epidemiología del melanoma en España. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96:411-8.

3. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX. IARC Scientific Publications No. 160, Lyon: IARC, 2007.
  4. Borrás J, Ameijide A, Vilardell L, Valls J, Marcos-Gragera R, Izquierdo A. Trends in cancer incidence in Catalonia, 1985–2002. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(Supl 1):11–8.
  5. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000;19:335–51.
  6. Thom M, Ponten F, Johansson AM, Bergstrom R. Rapid increase in diagnosis of cutaneous melanoma in situ in Sweden, 1968–1992. *Cancer Detect Prev*. 1998;22:430–7.
  7. Roder DM, Luke CG, McCaul KA, Esterman AJ. Trends in prognostic factors of melanoma in South Australia, 1981–1992: implications for health promotion. *Med J Aust*. 1995;162:25–9.
  8. Lee JA. The systematic relationship between melanomas diagnosed in situ and when invasive. *Melanoma Res*. 2001;11:523–9.
  9. Coory M, Baade P, Aitken J, Smithers M, McLeod GR, Ring I. Trends for in situ and invasive melanoma in Queensland, Australia, 1982–2002. *Cancer Causes Control*. 2006;17:21–7.
  10. Forman SB, Ferringer TC, Peckham SJ, Dalton SR, Sasaki GT, Libow LF, et al. Is superficial spreading melanoma still the most common form of malignant melanoma? *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:1013–20.
  11. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A. World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics Skin tumours. Lyon: IARC Press; 2006.
  12. Conejo-Mir J, Bravo J, Paz-Pérez JL, Fernandez-Herrera J, Guillen C, Martí R, et al. Día del Euromelanoma. Resultados de las campañas del 2000, 2001 y 2002 en España. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:217–21.
  13. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Vigil E, Conejo-Mir JS. Effect of age, birth cohort and period of death on skin melanoma mortality in Spain, 1975 through 2004. *Int J Cancer*. 2008;122:905–8.
- N. Vilar-Coromina<sup>a,b</sup>, L. Vilardell<sup>c</sup>, A. Cano<sup>c</sup> y R. Marcos-Gragera<sup>c,d,\*</sup>
- <sup>a</sup>Servei de Dermatologia, Hospital Sant Jaume, Olot, Girona, España  
<sup>b</sup>Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España  
<sup>c</sup>Unitat d'Epidemiologia i Registre de Càncer de Girona, Pla Director d'Oncologia, Departament de Salut, Institut Català d'Oncologia, Girona, España  
<sup>d</sup>Universitat de Girona, Girona, España
- \*Autor para correspondencia.  
 Correo electrònic: rmarcos@iconcologia.net  
 (R. Marcos-Gragera).



## Artículo 4: Carcinoma de células de Merkel cutáneo: incidencia y supervivencia poblacional, 1995-2005

Med Clin (Barc). 2009;132(18):701-703



MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Original breve

## Carcinoma de células de Merkel cutáneo: incidencia y supervivencia poblacional, 1995-2005

Neus Vilar-Coromina<sup>a,b</sup>, Ferran Pérez Bueno<sup>c</sup>, María Alsina Maqueda<sup>d</sup>, Loreto Vilardell Gil<sup>e</sup>, Ángel Izquierdo Font<sup>d,e</sup> y Rafael Marcos-Gragera<sup>e,f,\*</sup><sup>a</sup> Servei de Dermatologia, Hospital Sant Jaume, Olot, Girona, España<sup>b</sup> Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España<sup>c</sup> Servei d'Anatomia Patològica, Hospital Universitari de Girona «Dr. Josep Trueta», Girona, España<sup>d</sup> Servei d'Oncologia Mèdica, Institut Català d'Oncologia (ICO), Hospital Universitari de Girona «Dr. Josep Trueta», Girona, España<sup>e</sup> Unitat d'Epidemiologia i Registre de Càncer de Girona (UERCG), Pla Director d'Oncologia, Departament de Salut, Girona, España<sup>f</sup> Departament d'Infermeria, Universitat de Girona, Girona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 12 de junio de 2008

Aceptado el 22 de octubre de 2008

On-line el 6 de mayo de 2009

## Palabras clave:

Carcinoma de células de Merkel

Incidencia

Registro poblacional de cáncer

Supervivencia relativa

Tumor neuroendocrino

## RESUMEN

**Fundamento y objetivo:** Conocer la incidencia y supervivencia poblacional del carcinoma de células de Merkel.**Material y método:** De enero de 1995 a diciembre de 2005 se registraron un total de 19 casos de carcinoma primario de células de Merkel en la población cubierta por el Registro de Cáncer Poblacional de Girona.**Resultados:** La incidencia ajustada por edad a la población estándar mundial fue de 1,3 casos por 10<sup>6</sup> personas-año, siendo superior en varones (1,5) que en mujeres (1,1), con predominio de los casos en mayores de 65 años (94,7%). La región anatómica de la cabeza fue la localización afectada con mayor frecuencia (79%).**Conclusiones:** Se trata del primer trabajo, en nuestro conocimiento, que estima la incidencia y la supervivencia poblacional del carcinoma de células de Merkel en Europa. La incidencia observada en nuestra área es similar a la incidencia observada en EE. UU.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

**Merkel cell cancer of the skin: population-based incidence and survival, 1995-2005**

## ABSTRACT

**Background and objective:** We aimed to assess the population-based incidence and survival of primary Merkel cell carcinoma.**Material and method:** From January 1995 to December 2005, 19 patients diagnosed with primary Merkel cell carcinoma were recruited in the population-based Cancer Registry of Girona.**Results:** The age-adjusted incidence was 1.3 per 10<sup>6</sup> person-year; higher in males (1.5) than in females (1.1). Cases occurred mostly in people older than 65 years (94.7%), especially involving the head (79%).**Conclusions:** To our knowledge, this study is the first to define the incidence and survival of Merkel cell carcinoma in Europe. The age-adjusted incidence of primary Merkel cell carcinoma in our area is similar than the age-adjusted incidence of the 2000 US standard population.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Keywords:

Primary Merkel cell carcinoma

Incidence

Population-based Cancer Registry

Relative survival

Neuroendocrine tumor

## Introducción

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es un tumor cutáneo raro y agresivo, con diferenciación epitelial y neuroendocrina. Fue

descrito por primera vez por Cyril Toker<sup>1</sup>, en 1972, como un carcinoma trabecular de piel por su aspecto histológico. El CCM se ha denominado también carcinoma neuroendocrino cutáneo, carcinoma de células pequeñas primario cutáneo y APUDoma cutáneo<sup>2</sup>. En 1980, se propuso el término CCM, que prevalece en la actualidad.

Clinicamente se presenta, en la mayoría de los casos, como una tumoración cutánea aislada rojo-purpúrica, indolora y de crecimiento rápido, que asienta en piel fotoexpuesta de individuos

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rmarcos@ico.scs.es (R. Marcos-Gragera).

de edad avanzada, si bien puede afectar a cualquier zona de piel y las mucosas<sup>3</sup>.

Los datos epidemiológicos del CCM son limitados debido principalmente a su controvertida histogénesis, que ha supuesto cambios en la codificación del tumor a lo largo del tiempo. El desarrollo de técnicas inmunohistoquímicas y ultraestructurales ha permitido aumentar la precisión diagnóstica del tumor y con ello su correcta codificación y análisis epidemiológico<sup>4</sup>.

Los datos disponibles en la actualidad proceden de EE. UU., donde la incidencia (ajustada a la población estándar de EE. UU. para el año 2000) es de 2,4 casos por 10<sup>6</sup> personas-año<sup>3</sup>. En la actualidad, no se dispone de datos publicados sobre la incidencia ni sobre la supervivencia en Europa ni en nuestro país.

El principal objetivo de este estudio fue estimar la incidencia poblacional según el sexo y la edad, y estimar las cifras de supervivencia observada y relativa en nuestra área, a la vez que comparar nuestros datos con los datos disponibles en el ámbito internacional.

### Pacientes y método

El Registro Poblacional de Cáncer de Girona (RCG) es un registro de base poblacional que abarca la Región Sanitaria Girona (RSGi), que corresponde a la provincia de Girona, excepto la comarca de la Cerdaña. La población cubierta por el RCG, según el padrón continuo de 2006, fue de 687.331 habitantes. Las fuentes de información del registro son todos los hospitales y los laboratorios de anatomía patológica de la RSGi, así como los centros de referencia situados fuera de ésta. La exhaustividad estimada del registro es del 96,3%. Se recogió también información sobre el método diagnóstico del cáncer, la fecha de diagnóstico, la edad, la histología según la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O) 3.<sup>a</sup> edición<sup>6</sup> (código morfológico 8190, 8246 y 8247, y códigos topográficos para la piel de todo el cuerpo) y la fecha de la defunción. Los casos fueron categorizados en 4 lugares anatómicos, de acuerdo con el sitio de presentación en el momento del diagnóstico: piel de la

cabeza (CIEO-3: C44.0-C44.4), piel del tronco (C44.5), piel de la extremidad superior (C44.6) y piel de la extremidad inferior (C44.7).

Se revisaron todos los casos de CCM incidentes registrados en el período 1995-2005 en la RSGi a través del informe histopatológico y de la historia clínica.

Se calcularon las tasas de incidencia global y para cada sexo. Las tasas específicas por edad se calcularon para 3 grupos de edad (< 65 años, 65-74 años y ≥ 75 años), expresados en nuevos casos por 10<sup>6</sup> personas-año. El cálculo de las tasas estandarizadas por edad se realizó por el método directo, utilizando la población mundial como estándar para ambos sexos y año. Para poder comparar con la incidencia en EE. UU., se calcularon también las tasas ajustadas por edad basadas en la población estándar de los EE. UU. para el año 2000. El tiempo de seguimiento se calculó como la diferencia entre la fecha del diagnóstico y la fecha de defunción en el caso que el paciente hubiese fallecido, o bien con la fecha de cierre del estudio, que fue el 31 de diciembre de 2005. La supervivencia observada se calculó con el método de Kaplan-Meier; dado que la media de edad de los pacientes con CCM es avanzada y compiten, por tanto, otras causas de mortalidad, se estimó la supervivencia debida sólo a la mortalidad por el CCM; para ello se calculó la supervivencia relativa y su intervalo de confianza (IC) del 95% utilizando el método de Hakulinen<sup>7</sup>.

### Resultados

Durante el período 1995-2005, 20 pacientes residentes en la RSGi fueron diagnosticados de CCM. Después de la revisión de las historias clínicas y del diagnóstico histopatológico, se excluyó 1 caso que correspondía a una metástasis cutánea de un tumor neuroendocrino de origen desconocido. En total, se incluyeron 19 casos de CCM primarios cutáneos; el promedio anual fue de 2 casos.

La tabla 1 muestra el número de casos, la mediana de edad, la sublocalización tumoral y la incidencia de los 19 casos de CCM según el sexo y los grupos de edad.

**Tabla 1**

Características epidemiológicas e incidencia poblacional ajustada por edad a la población estándar mundial y americana de los casos de carcinoma de células de Merkel según edad, sexo y localización anatómica. Girona, 1995-2005

	Varones n = 8 (42,1%)			Mujeres n = 11 (57,9%)			Total N = 19 (100%)		
	Edad								
Mediana (años)	68,0			81,0			73,9		
Extremos (años)	60-87			67-92			60-92		
Grupos de edad	n	(%)	TEE	n	(%)	TEE	n	(%)	TEE
<65 años	1	(12,5)	0,4	0	(0,0)	0,0	1	(5,2)	0,2
65-74 años	4	(50,0)	14,6	5	(45,4)	16,3	9	(47,3)	15,5
>75 años	3	(37,5)	16,0	6	(54,5)	20,9	9	(47,3)	18,9
Sublocalización piel	n (%)			n (%)			n (%)		
Cabeza	6 (75,0)			9 (81,8)			15 (79,0)		
Miembro superior	1 (12,5)			1 (9,1)			2 (10,5)		
Miembro inferior	1 (12,5)			1 (9,1)			2 (10,5)		
Incidencia	TB	TA (IC del 95%)		TB	TA (IC del 95%)		TB	TA (IC del 95%)	
		M	EE. UU.		M	EE. UU.		M	EE. UU.
	2,6	1,5 (0,43-2,57)	2,3 (0,67-4,06)	3,5	1,1 (0,46-2,54)	2,3 (0,94-3,69)	3,0	1,3 (0,68-1,99)	2,3 (1,30-3,45)

IC: intervalo de confianza; n: número de casos; TA: tasa ajustada por edad a la población estándar mundial (M) y de EE. UU. (2000) (× 1.000.000 personas-año); TB: tasa bruta (× 1.000.000 personas-año); TEE: tasa específica por edad.

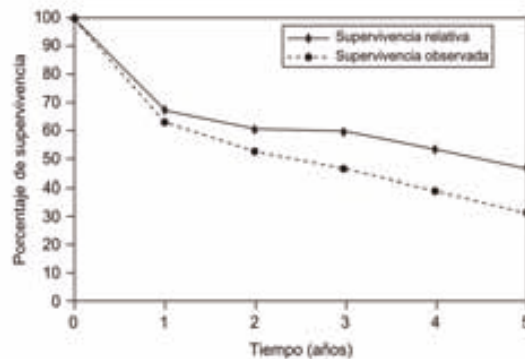


Figura 1. Curva de supervivencia observada y relativa de los pacientes con carcinoma de células de Merkel. Girona, 1995-2005.

La mediana de edad de presentación para el CCM fue de 74 años (extremos 60-92 años). En los 8 varones fue de 68 años (extremos 60-87) y para las 11 mujeres fue de 81 años (extremos 67-92). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la media de edad entre varones y mujeres (prueba de la U de Mann-Whitney = 22,5;  $p = 0,075$ ). En 15 pacientes (79% de todos los casos) la localización del CCM en el momento del diagnóstico fue en la cabeza, seguida de las extremidades (21%). En todos los casos se pudo conocer la sublocalización exacta de la piel.

La incidencia aumenta a partir de los 65 años; no se presentó ningún caso antes de los 60 años de edad. La tasa bruta de incidencia fue de 3 casos (2,6 en varones y 3,5 en mujeres) por  $10^6$  personas-año. La tasa de incidencia ajustada (TA) por edad a la población mundial fue de 1,3 casos por  $10^6$  personas-año; 1,5 en varones y 1,1 en mujeres. La TA a la población americana fue de 2,3, y fue igual en ambos sexos. En nuestra serie, el CCM fue más frecuente en los varones, con una ratio de incidencia varón/mujer de 1,25.

La supervivencia observada a los 5 años para el CCM fue del 31,2%, mientras que la relativa fue del 47,1% para ambos sexos (IC del 95%, 22-99). La figura 1 muestra la curva de supervivencia observada y relativa para varones y mujeres.

## Discusión

En nuestro estudio se evaluó la incidencia poblacional del CCM. La utilización para la codificación de las neoplasias de la 3.ª edición de la CIE-O<sup>8</sup> nos ha permitido estudiar 19 casos de CCM primario cutáneo incidentes en una población bien definida, según la edad y el sexo.

El CCM es un tumor raro. Teniendo en cuenta la tasa incidencia observada en nuestro estudio, el número de casos estimados de CCM que se habrán diagnosticado en España durante 2007 habrá sido de 140 casos. El CCM representa el 0,5% de todos los cánceres cutáneos.

Existen pocos estudios sobre la incidencia poblacional del CCM. Entre los estudios que describen la incidencia del CCM se encuentra el realizado en EE. UU.<sup>3</sup>, que analiza 1.034 casos recogidos por el Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute. Señala una incidencia ajustada por edad a la población estándar de EE. UU. para el año 2000 de 2,4 casos por  $10^6$  personas-año, que es superior en varones (3,4) en relación con las mujeres (1,7), con predominio de los casos en adultos mayores de 65 años (76%) y la región de la cabeza como la localización más frecuente (48%).

La TA por edad a la población estándar de EE. UU. en nuestro estudio (2,3) fue similar a la observada en la serie norteamericana (2,4), no se observaron diferencias en la incidencia entre varones (2,3) y mujeres (2,3). Sin embargo, al ajustar nuestros datos a la población estándar mundial, la incidencia fue superior en varones (1,5) que en mujeres (1,1). Al igual que en el estudio de EE. UU., la mayoría de los casos de CCM cutáneo de nuestro estudio aparecieron en adultos mayores de 65 años (94,7%) y la cabeza fue la localización más frecuente, con un 78,9%.

La supervivencia observada a los 5 años en la serie norteamericana fue del 45%, y la relativa fue del 62%. En nuestro estudio, ambas cifras de supervivencia son inferiores, con una supervivencia observada y relativa del 31,2 y el 47,1%, respectivamente. Estudios sobre la tendencia temporal de los CCM ponen de manifiesto que la incidencia del CCM está aumentando. En EE. UU., la incidencia de CCM pasó de 1,5 casos por  $10^6$  habitantes en 1986 a 4,4 casos por  $10^6$  en 2001, con un incremento del porcentaje anual estadísticamente significativo, del 8% por año<sup>6</sup>.

Parte del aumento de la incidencia del CCM correspondería a un mejor conocimiento de este tumor y de su diagnóstico<sup>9</sup>. Será necesario un mayor seguimiento para poder corroborar si el aumento de la incidencia del CCM se mantiene en el tiempo.

Este estudio epidemiológico es útil para evaluar la incidencia poblacional del CCM. Ello nos permitirá la comparación con otras áreas y la monitorización de la tendencia, así como poder evaluar a nivel poblacional el pronóstico y la supervivencia de este cáncer. Se trata, a nuestro conocimiento, del primer trabajo que estima la incidencia y la supervivencia poblacional de los CCM en Europa.

## Bibliografía

1. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. Arch Dermatol. 1972;105:107-10.
2. Sibley RK, Dehner LP, Rosai J. Primary neuroendocrine (Merkel cell?) carcinoma of the skin. I. A clinicopathologic and ultrastructural study of 43 cases. Am J Surg Pathol. 1985;9:95-108.
3. Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. J Am Acad Dermatol. 2003;49:832-41.
4. Goessling W, McKee PH, Mayer HJ. Merkel cell carcinoma. J Clin Oncol. 2002; 20:588-98.
5. Viladiu P, Izquierdo A, Marcos R, Vilardell L, Bosch FX, Moreno V, et al. El cáncer en Girona, 1994-1997. 1ª ed. Girona: Institut d'Assistència Sanitària; 2000.
6. Frit A, Jack A, Percy C, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin M, et al. International Classification of Diseases for Oncology. 3th ed. Geneva: World Health Organisation; 2000.
7. Hakulinen T. Cancer survival corrected for heterogeneity in patient withdrawal. Biometrics. 1982;38:933-42.
8. Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. J Surg Oncol. 2005;89:1-4.
9. Walsh NM. Primary neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin: morphologic diversity and implications thereof. Hum Pathol. 2001;32:680-9.





## 8 DISCUSIÓN

---

### **Cáncer cutáneo no melanoma: tendencia de la incidencia poblacional en Girona, 1994-2007**

Este trabajo ilustra la incidencia del CCNM y su tendencia en la población residente en la RSG durante un periodo de catorce años. Los resultados muestran un importante y continuo incremento de la incidencia, tanto para el CB como para el CEC, en ambos sexos. Además es interesante resaltar dos importantes observaciones:

- la primera es que, tanto para el CEC como para el CB, las mujeres experimentan un incremento anual de la incidencia mayor que los hombres
- la segunda, que las tasas de incidencia específicas por edad, tanto del CEC como del CB, se ven incrementadas en el grupo de personas mayores de 64 años.

Estudios recientes señalan que el incremento de la incidencia del CB es superior en jóvenes (menores de 40 años) que en personas mayores para ambos sexos (especialmente en mujeres) (187). En nuestra serie, sin embargo, no se observa un incremento significativo de CB en jóvenes.

Respecto al CEC, estudios de tendencia observan que el mayor aumento de incidencia se produce en el grupo de edad avanzada para ambos sexos (187). En nuestro estudio, en cambio, el incremento de la incidencia del CEC se produce en todos los grupos de edad analizados.

La incidencia del CCNM en nuestra área es similar a la europea. Así, la incidencia del CEC observada en nuestro estudio es parecida a la observada en la población alemana (188), danesa (187), escocesa (189) y del país de Gales (190). Para el CB, la incidencia es similar a la observada en la población alemana (188) e inferior a la observada en la población galesa (190), de Escocia (189) y danesa (187).

Australia, en cambio, tiene unas cifras de incidencia de CCNM muy superiores a las observadas en Europa (191) con datos muy elevados tanto para el CEC (499 y 291 casos por 100.000 habitantes-año para hombres y mujeres, respectivamente) como para el CB (1041 y 745 casos por 100.000 habitantes-año para hombres y mujeres, respectivamente).

En los últimos años se ha publicado un estudio de un área mediterránea española que presenta unas cifras de incidencia de CB muy altas (128 casos por 100.000 habitantes-año) en comparación con nuestro estudio que es de un área similar. Sin embargo, estas tasas tan altas están justificadas porque aquellos pacientes con más de un CB son considerados, para el cálculo de las tasas, como nuevos casos de incidencia (192).

El porcentaje de cambio anual (PCA) determinado en nuestro estudio para el CEC ( $PCA_{CEC \text{ hombres}} = 3,8\%$  versus  $PCA_{CEC \text{ mujeres}} = 4,7\%$ ) fue el más alto en comparación con otros estudios europeos (Irlanda del Norte, Escocia y Dinamarca) (187;189;193). A pesar de que el incremento de la incidencia del CEC es mayor en la mujer, se ha mantenido una incidencia superior en el hombre durante todo el periodo analizado.

El incremento anual estimado para el CB en nuestra área ( $PCA_{CB \text{ hombres}} = 1,3\%$  versus  $PCA_{CB \text{ mujeres}} = 2,2\%$ ) se sitúa en un nivel intermedio en el contexto europeo (similar al de Escocia, superior al de Irlanda del Norte e inferior al de Dinamarca) (187;189;193). Estudios de predicción de la incidencia publicados recientemente (194) apuntan que las tasas de incidencia del CB en la mujer superarán a la de los hombres. Probablemente ocurra lo mismo en nuestra área teniendo en cuenta el mayor incremento observado en las mujeres respecto a los hombres.

El CB se diagnostica a una media de edad más temprana que el CEC en ambos sexos, concretamente con unos 10 años de diferencia. Una posible explicación responde al distinto modelo etiológico de exposición solar para estos tumores; mientras se considera la

exposición solar acumulada como el principal factor de riesgo para el CEC, sería más bien la fotoexposición intensa e intermitente el factor de riesgo para el CB (195).

Una limitación de nuestro estudio es la infraestimación de la incidencia del CCNM, posiblemente como consecuencia de un registro incompleto de los casos ya que, en un número significativo de ellos, no se realiza el estudio histopatológico de forma sistemática. Las características clínicas junto con la localización de la lesión son suficientes para el diagnóstico del tumor. Sin embargo los indicadores de calidad evaluados avalan la calidad de los datos utilizados en el estudio.

Por otro lado merece la pena señalar que la incorporación en la práctica clínica de nuevas estrategias terapéuticas, como el uso de inmunomoduladores, la aplicación de fármacos tópicos o la terapia fotodinámica, que consiguen la curación de la lesión sin necesidad de extirpación quirúrgica, puede asimismo conllevar su no inclusión en el registro.

Otra limitación en nuestro estudio es la imposibilidad de analizar las tendencias según la sublocalización del tumor en la piel, ya que en un elevado porcentaje de casos no se recogió la información de la localización anatómica del tumor. Sería interesante conocer este dato para constatar que las áreas corporales fotoexpuestas son las que tienen la mayor frecuencia de CCNM, ya que el principal factor de riesgo para su desarrollo es la exposición solar.

Analizando el CCNM, a lo largo del periodo de estudio, se observa un incremento en el número de casos (TB), que probablemente se deba al envejecimiento de la población. Para evitar el sesgo de la edad, y poder realizar comparaciones temporales, se ajusta a la población estándar mundial (TA). Constatamos que se mantiene dicho incremento a lo largo de todo el periodo de estudio (pero de forma menos acusada). Con probabilidad este incremento sea debido a un cambio en la prevalencia de los factores de riesgo (mayor exposición a la radiación ultravioleta ya sea por el mayor uso de cabinas solares, cambios en

el estilo de vestir, mayor tiempo de permanencia al aire libre...) y/o a la mejora en la detección del tumor. No se puede descartar, sin embargo, que parte de este incremento sea debido a una mejora de la exhaustividad del Registro a lo largo de los 14 años del periodo de estudio.

El incremento detectado para el CCNM también se ha observado para el melanoma in situ e invasivo (aunque para éstos en una proporción mayor) en la misma región y para periodos similares (196;197).

La medida más eficaz para prevenir el CCNM es la protección de la exposición solar. Es probable que una protección solar suficiente, que comience en la primera infancia, pueda prevenir la mayoría de los casos. Esto requiere establecer patrones de conducta a una edad temprana como son la aplicación de cremas o filtros solares, el uso de sombreros y vestidos protectores y evitar el sol durante las horas de máxima intensidad. Asimismo, con el mejor acceso a los servicios sanitarios y la incorporación de nuevas estrategias para el tratamiento de las lesiones precursoras del CEC, se espera una reducción de su incidencia y, por tanto, del CCNM.

Un mejor conocimiento de la incidencia del CCNM y la monitorización de su tendencia permitirá evaluar de forma precisa el impacto clínico, asistencial y económico del cáncer cutáneo, el más frecuente en nuestra población, lo que contribuirá en un futuro, a partir de los datos obtenidos, a mejorar las estrategias de planificación sanitaria.

## **Rising trends in incidence of cutaneous malignant melanoma and their future projections in Catalonia, Spain: increasing impact or future epidemic?**

El estudio describe la incidencia y la tendencia de la mortalidad del MM en Cataluña en las dos últimas décadas y sus proyecciones, utilizando un método bayesiano, para un periodo de 15 años.

Cataluña, como España, tiene las tasas de mortalidad e incidencia de MM más bajas de Europa. Sin embargo esta situación está empezando a cambiar de un modo acelerado. Durante las dos últimas décadas los casos incidentes de MM se han incrementado sustancialmente en Cataluña, si bien este aumento se ha producido de forma más tardía que en el norte de Europa y con una tasa de incidencia menor.

En los últimos 20 años la incidencia de MM en Australia, en el norte de Europa y entre las poblaciones caucásicas de los EUA ha aumentado en los grupos de mayor edad, se ha mantenido estable entre los jóvenes (<45 años) y ha mostrado un efecto de cohorte notable (198).

En nuestro estudio la incidencia de MM en los hombres parece haber alcanzado una meseta en el período reciente (1995-2002), especialmente en los grupos de edad más jóvenes y en las cohortes de nacimiento más recientes. Sin embargo en las mujeres la incidencia sigue aumentando en todos los grupos. Gran parte del aumento de incidencia observado, sobre todo en las mujeres, es probablemente a expensas de los MM delgados, como también se ha observado en otros países europeos (199;200). Los registros poblacionales de cáncer que recogen datos sobre el estadiaje del MM ponen de manifiesto el incremento de la incidencia de los MM delgados entre los jóvenes y de los MM gruesos entre las personas mayores (199;200).

Estos hallazgos sobre la población anciana son consistentes con la hipótesis de que el aumento de la incidencia es real y no sólo debido a una mayor detección, asociada con la ejecución de programas de cribado, el aumento de cobertura de los registros de cáncer o a cambios en los criterios diagnósticos en las últimas décadas (198;201). La exposición solar intensa e intermitente, principalmente por motivos recreativos, que ha ido aumentando de forma constante en España desde los años sesenta, junto con un mejor acceso a la atención sanitaria, podría ser el factor principal que explica el aumento de la incidencia de MM. Sin embargo, serán necesarios estudios epidemiológicos para explicar la disminución de la incidencia observada en los hombres jóvenes.

Según el grupo de edad y la cohorte de nacimiento, la estabilidad de las tasas de mortalidad de MM observada en Cataluña podría ser explicada como resultado de la disminución de la mortalidad en el grupo de hombres jóvenes, una estabilización en el grupo de mujeres jóvenes y un aumento en los grupos de edad más avanzada (hombres > 64 años y mujeres > 45 años). Estas tendencias son similares a las publicadas en varios países europeos (202), EUA (203;204), Australia (204;205) y Nueva Zelanda (206). Los efectos de cohorte generalmente parecen ser la consecuencia de cambios medioambientales y sociales tales como las campañas de cribado de cáncer de piel. Sin embargo la disminución actual de la mortalidad del MM, sobre todo en los jóvenes, podría estar influenciada por un mejor acceso a los sistemas de salud y por su detección precoz, con el consiguiente aumento en la supervivencia (207).

En Europa el MM presenta una gran disparidad geográfica con un doble gradiente de disminución de su incidencia (Norte-Sur, Este-Oeste). El análisis de las tendencias recientes en países con alta incidencia de MM, como los del norte de Europa, muestran una estabilización de la incidencia y una disminución de la mortalidad en los adultos jóvenes. La relación incidencia/mortalidad es superior en los países desarrollados (donde hay una mayor

incidencia) y probablemente sea consecuencia de un aumento en el diagnóstico precoz de la enfermedad (201;208;209). Las tasas de mortalidad son más altas en los hombres, lo que podría estar asociado a mejores tasas de supervivencia en las mujeres (210).

En Cataluña se observa un importante aumento de la supervivencia relativa a los 5 años desde 1985-1989 (hombres: 72,4%, mujeres: 73,5%) hasta 1995-1999 (hombres: 83,4%, mujeres: 83,9%) (211), que podría ser atribuible a un diagnóstico de MM en etapas más precoces. La supervivencia observada en Cataluña fue similar a la supervivencia media europea (hombres: 77,7%, mujeres: 87,2%) (212).

La supervivencia de MM superior entre las mujeres es un fenómeno universal pero poco conocido. Se plantea la hipótesis de que en los hombres el MM es más frecuente en el tórax-abdomen (localización asociada con una peor supervivencia) y a menudo su diagnóstico es más tardío (en un estadio más alto). También puede deberse a un menor conocimiento de las medidas preventivas y a una menor participación en las campañas de diagnóstico precoz en el caso de los hombres (202;209;213). Sin embargo, después de realizar una corrección por localización anatómica y estadio al momento del diagnóstico, la supervivencia del MM sigue siendo significativamente mejor en las mujeres que en los hombres (210).

En la interpretación de nuestros resultados deben considerarse algunas limitaciones. En primer lugar, es difícil evaluar con precisión la tendencia de la incidencia del MM sin información sobre el espesor del tumor y su localización. En segundo lugar, las proyecciones demográficas dependen de los movimientos de la población, especialmente la inmigración, y éstos podrían afectar las proyecciones de la incidencia y mortalidad del MM. Como la inmigración ha sido el factor determinante de los cambios demográficos que han ocurrido en Cataluña en los últimos años y probablemente seguirá siendo así, es preciso tenerlo en cuenta. En tercer lugar, la mejoría en la capacidad de detección de los casos por

los registros de cáncer. Por último, las modificaciones en el tratamiento, el incremento de las actividades de detección precoz, así como los programas de prevención primaria también podrían modificar las proyecciones estimadas de la incidencia y la mortalidad del MM.

Durante los últimos 20 años la incidencia del MM ha aumentado a un ritmo más rápido que el de cualquier otra neoplasia en Cataluña, como el cáncer de pulmón y el de mama, que han sido los más frecuentes en hombres y mujeres, respectivamente. Aunque la incidencia del cáncer de pulmón y del de mama aumentó de forma sostenida durante los años 1980 y 1990, ha tendido a estabilizarse en los últimos años (214). Este efecto no se observa en el MM, pero el hecho más notable es que, si bien representa el catorceavo y octavo cáncer más frecuente en los hombres y las mujeres (1,40% y 2,80% del total de casos de cáncer) respectivamente, su tendencia a aumentar es la más alta y nuestras proyecciones indican que esta situación continuará en el futuro.

Todos estos datos ilustran las características epidemiológicas del impacto del MM en Cataluña, que han de tenerse en cuenta para diseñar futuras medidas de prevención y establecer las prioridades del sistema sanitario.

Para poder valorar el impacto de las actividades preventivas, como las campañas de diagnóstico precoz, deberían valorarse las tendencias del MM según los distintos estadios. Por ello, realizamos el estudio de tendencias del melanoma in situ.



## **Rápido incremento de la incidencia del melanoma in situ en Girona (España) 1994–2005. ¿Efectividad de las campañas de diagnóstico precoz?**

Los estudios epidemiológicos sobre la incidencia del melanoma in situ (MIS) de base poblacional son escasos.

No disponemos de datos epidemiológicos sobre la incidencia del MIS en nuestro país.

Hasta la fecha se han publicado 4 estudios [Suecia 1968–1992 (215), sur de Australia 1981–1992 (216), EUA 1975–1997 (217) y Queensland 1982–2002 (208)] constatándose en todos ellos un importante incremento de la incidencia del MIS, de alrededor del 10%, concordante con nuestros resultados (del 11%).

Es importante resaltar que en nuestra población los pacientes con MIS fueron unos tres años mayores que los pacientes con lesiones invasivas, resultados similares a los de la casuística americana (217). Esto es debido sobre todo a que el tipo histológico que predomina en el MIS es el lentigo maligno, subtipo de melanoma que se localiza habitualmente en las zonas fotoexpuestas (la cara, típicamente) de personas de edad avanzada (6;218).

La mejora en la conciencia social de los riesgos de la exposición solar, junto con la campañas de detección precoz (como el “Día del Euromelanoma” instaurada en el año 2000 por la Academia Europea de Dermatología) (219), el mejor acceso al sistema de salud y la más frecuente extirpación de lesiones pigmentadas sospechosas (220), pueden haber contribuido al incremento de la incidencia del MIS.

Monitorizar las tendencias del melanoma según el estadiaje nos permitirá evaluar en un futuro la efectividad de las campañas de prevención en nuestro país. Es por esta razón que

sería necesario disponer de más información sobre las características diagnósticas del melanoma por parte de los registros españoles de cáncer de base poblacional.

**Linfomas primarios cutáneos: incidencia y supervivencia poblacional, 1994-2004**

Son pocos los estudios que han evaluado la incidencia del linfoma cutáneo (LC) de acuerdo con la nueva clasificación de la OMS-EORTC. Recientemente se han publicado los datos de un estudio en que se analizaron la incidencia y la supervivencia de 4.310 casos de LC diagnosticados entre 1992 y 2002 en EUA (79). La incidencia de los LC ajustada por edad a la población estándar de EUA fue de 11,4 casos por millón de personas-año, cifra algo superior a la incidencia encontrada en nuestra población, de 8,6. La distribución de los LC en nuestra población fue del 81,4% para los LC de células T (LCCT) y del 18,5% para los LC de células B (LCCB); similar a la observada en EUA (79) y Europa (75).

La incidencia de los LCCB en nuestra serie fue de 1,3, incidencia inferior a la encontrada en la población estadounidense (2,6). Dentro de los LCCB, en la población de EUA la entidad más frecuente fue el linfoma B difuso de células grandes, que supuso el 12% de todos los LC, mientras que en nuestra serie tan sólo supone el 6%, coincidiendo con los datos publicados por la serie europea (75). A diferencia de lo que ocurre en otras áreas, en nuestra población el linfoma de la zona marginal (el 11% de todos los LC) es la entidad más frecuente dentro de los LCCB.

Desde el inicio de la década de 1990 la incidencia de los LC ha experimentado un incremento importante (80;221), en el que se han implicado varios factores, como las alteraciones en la inmunidad, los agentes infecciosos y la exposición medioambiental y laboral (222). Si bien las causas no se conocen con exactitud, parece que el avance de las técnicas diagnósticas (inmunohistoquímica, análisis genotípico) contribuiría a explicar en gran parte esta incidencia creciente.

Las cifras de supervivencia observadas en nuestra serie concuerdan con las publicadas en otros estudios. Los pacientes diagnosticados de LCCB presentan peor pronóstico que los

pacientes con LCCT. Se ha descrito que dentro de los LCCB los que presentan peor pronóstico son los linfomas B difusos de células grandes tipo pierna, variedad en la que las lesiones se localizan en las extremidades inferiores (110;223).

## **Carcinoma de células de Merkel cutáneo: incidencia y supervivencia poblacional, 1995–2005**

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es un tumor raro. La utilización de la 3a edición de la CIE-O (7) para la codificación de las neoplasias nos permitió estudiar 19 casos de CCM primario cutáneo incidentes en una población bien definida, según la edad y el sexo.

Existen pocos estudios sobre la incidencia poblacional del CCM. Entre estos estudios se encuentra el realizado en EUA que analiza 1.034 casos recogidos por el SEER (116). Señala una incidencia, ajustada por edad a la población estándar de EUA para el año 2000, de 2,4 casos por 10<sup>6</sup> personas-año; superior en hombres (3,4) que en mujeres (1,7), con predominio de los casos en mayores de 65 años (76%) y la región de la cabeza como la localización anatómica más frecuente (48%).

En nuestro estudio la tasa ajustada por edad a la población estándar de EUA, fue de 2,3, similar a la observada en la serie norteamericana (2,4), y no se observaron diferencias entre hombres (2,3) y mujeres (2,3). Sin embargo, al ajustar nuestros datos a la población estándar mundial, la incidencia fue superior en hombres (1,5) que en mujeres (1,1). Al igual que en el estudio de EUA, la mayoría de nuestros casos afectaba a mayores de 65 años (94,7%) y la cabeza fue la localización anatómica más frecuente, con un 78,9%.

La supervivencia observada a los 5 años en la serie norteamericana fue del 45%, y la relativa fue del 62%. En nuestro estudio, ambas cifras de supervivencia fueron inferiores, con una supervivencia observada y relativa del 31,2 y el 47,1%, respectivamente.

Estudios sobre la tendencia temporal del CCM ponen de manifiesto que la incidencia del CCM está aumentando. En EUA la incidencia del CCM pasó de 1,5 casos por 10<sup>6</sup> habitantes en 1986 a 4,4 casos por 10<sup>6</sup> en 2001, con un incremento del porcentaje anual estadísticamente significativo, del 8% por año (114).

Parte del aumento de la incidencia del CCM correspondería a un mejor conocimiento de este tumor y de su diagnóstico (224). Será necesario un mayor seguimiento para poder corroborar si el aumento de la incidencia del CCM se mantiene en el tiempo.

Este estudio epidemiológico es útil para evaluar la incidencia poblacional del CCM. Ello nos permitirá la comparación con otras áreas y la monitorización de la tendencia, así como poder evaluar a nivel poblacional el pronóstico y la supervivencia de este cáncer. Se trata, a nuestro conocimiento, del primer trabajo que estima la incidencia y la supervivencia poblacional del CCM en Europa.

## 9 CONCLUSIONES

---

### **Cáncer cutáneo no melanoma: tendencia de la incidencia poblacional en Girona, 1994-2007**

- 1- Entre 1994 y 2007 se detectó un aumento importante de la incidencia del CCNM.
- 2- El aumento fue más importante para el CEC que para el CB, para los mayores de 64 años y para las mujeres.
- 3- Este incremento también ha sido observado en otros estudios poblacionales europeos.

### **Rising trends in incidence of cutaneous malignant melanoma and their future projections in Catalonia, Spain: increasing impact or future epidemic?**

- 1- Durante los últimos 20 años la incidencia del MM ha aumentado a un ritmo más rápido que el de cualquier otra neoplasia en Cataluña.
- 2- Nuestras proyecciones indican que esta situación continuará en el futuro.
- 3- El MM se sitúa en el catorceavo y octavo cáncer más frecuente en los hombres y las mujeres, respectivamente (1,40% y 2,80% del total de casos de cáncer).
- 4- La tendencia de mortalidad del MM se ha mantenido estable durante el periodo de estudio y es probable que se mantenga estable en los próximos años.
- 5- Se deberían implementar mejoras en las actividades preventivas para disminuir la incidencia y la mortalidad por este cáncer.

### **Rápido incremento de la incidencia del melanoma in situ en Girona (España) 1994–2005. ¿Efectividad de las campañas de diagnóstico precoz?**

- 1- En nuestra área, durante los 12 años de estudio (de 1994 a 2005), la incidencia del MIS se ha incrementado de una forma mucho más marcada que la del MM invasivo.
- 2- El porcentaje de incremento anual para los hombres ha sido del 11,51%, siendo para las mujeres del 11,43%.

### **Linfomas primarios cutáneos: incidencia y supervivencia poblacional, 1994-2004**

- 1- Este estudio de reclasificación retrospectiva de acuerdo con la nueva clasificación de la OMS-EORTC es útil para evaluar la incidencia y supervivencia poblacionales de los LC.
- 2- Esto permitirá en un futuro establecer comparaciones con otras áreas.
- 2- La distribución de los LC en nuestra población es del 81,4% para los LCCT y del 18,5% para los LCCB; distribución similar a la observada en EUA y Europa.
- 3- A diferencia de lo que ocurre en otras áreas, el linfoma de la zona marginal (el 11% de todos los linfomas) es la entidad más frecuente dentro de los linfomas B.
- 4- Las cifras de supervivencia observadas en nuestra serie concuerdan con las publicadas en otros estudios.
- 5- Los pacientes diagnosticados de LCCB presentan peor pronóstico que los pacientes con LCCT.



**Carcinoma de células de Merkel cutáneo: incidencia y supervivencia poblacional, 1995–2005**

- 1- Entre 1995-2005 se diagnosticaron 19 casos de CCM, con una tasa ajustada a la población estándar mundial de 1,3 casos por millón de personas-año.
- 2- La incidencia fue más alta en hombres (1,5) que en mujeres (1,1), con una relación de 1,3:1.
- 3- La localización más frecuente fue la cabeza (79% de todos los casos).
- 4- La mayoría de casos afectaba a personas mayores de 65 años (94,7%).
- 5- La supervivencia observada fue del 31,2% y la relativa del 47%.



## 10 BIBLIOGRAFÍA

---

### Reference List

- (1) Viladiu P, Izquierdo A, Marcos R, Vilardell L, Bosch FX, Moreno V, et al. El cáncer en Girona, 1994-1997. 1ª edición ed. Barcelona: 2000.
- (2) Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG, editors. Cancer registration: principles and methods. Lyon: International Agency for Research on Cancer.: Scientific Publication, n.95; 1991.
- (3) Parkin DM, Wagner G, Muir CS. The role of registry in cancer control. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1985. Scientific Publication n.66; 2010.
- (4) Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. *Lancet* 2010 Feb 20;375(9715):673-85.
- (5) dos Santos Silva I. Epidemiología del Cáncer: Principios y Métodos. Lyon: IARC Press; 1999.
- (6) World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Skin Tumors. IARC Press ed. Lyon: 2006.
- (7) Frit A., Jack A, Percy C, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin M, et al. International Classification of Diseases for Oncology, third edition. World Health Organisation ed. Geneva: 2000.
- (8) Estrada JG. Non-melanoma skin cancer in Catalonia. A community-based prevalence study. *Int J Dermatol* 2005 Nov;44(11):922-4.
- (9) Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001 Jan;51(1):15-36.
- (10) Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001 Mar 29;344(13):975-83.
- (11) Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. *J Am Acad Dermatol* 1994 May;30(5 Pt 1):774-8.
- (12) Hacker SM, Flowers FP. Squamous cell carcinoma of the skin. Will heightened awareness of risk factors slow its increase? *Postgrad Med* 1993 Jun;93(8):115-6.
- (13) Marks R. The epidemiology of non-melanoma skin cancer: who, why and what can we do about it. *J Dermatol* 1995 Nov;22(11):853-7.
- (14) Green A, Battistutta D, Hart V, Leslie D, Weedon D. Skin cancer in a subtropical Australian population: incidence and lack of association with occupation. The Nambour Study Group. *Am J Epidemiol* 1996 Dec 1;144(11):1034-40.

- (15) Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Karvonen J. Basal cell skin carcinoma and other nonmelanoma skin cancers in Finland from 1956 through 1995. *Arch Dermatol* 1999 Jul;135(7):781-6.
- (16) Gray DT, Suman VJ, Su WP, Clay RP, Harmsen WS, Roenigk RK. Trends in the population-based incidence of squamous cell carcinoma of the skin first diagnosed between 1984 and 1992. *Arch Dermatol* 1997 Jun;133(6):735-40.
- (17) Karagas MR, Greenberg ER, Spencer SK, Stukel TA, Mott LA. Increase in incidence rates of basal cell and squamous cell skin cancer in New Hampshire, USA. New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Int J Cancer* 1999 May 17;81(4):555-9.
- (18) Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001 Oct;63(1-3):8-18.
- (19) Lever LR, Lawrence CM. Nonmelanoma skin cancer associated with use of a tanning bed. *N Engl J Med* 1995 May 25;332(21):1450-1.
- (20) Roest MA, Keane FM, Agnew K, Hawk JL, Griffiths WA. Multiple squamous skin carcinomas following excess sunbed use. *J R Soc Med* 2001 Dec;94(12):636-7.
- (21) Nijsten TE, Stern RS. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen+ultraviolet A: a cohort study. *J Invest Dermatol* 2003 Aug;121(2):252-8.
- (22) Yoshinaga S, Hauptmann M, Sigurdson AJ, Doody MM, Freedman DM, Alexander BH, et al. Nonmelanoma skin cancer in relation to ionizing radiation exposure among U.S. radiologic technologists. *Int J Cancer* 2005 Jul 10;115(5):828-34.
- (23) Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2002 Jul;47(1):1-17.
- (24) Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, Baron JA, Mott LA, Stern RS. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. Skin Cancer Prevention Study Group. *JAMA* 1992 Jun 24;267(24):3305-10.
- (25) Robinson JK. Risk of developing another basal cell carcinoma. A 5-year prospective study. *Cancer* 1987 Jul 1;60(1):118-20.
- (26) Demers AA, Nugent Z, Mihalcioiu C, Wiseman MC, Kliwer EV. Trends of nonmelanoma skin cancer from 1960 through 2000 in a Canadian population. *J Am Acad Dermatol* 2005 Aug;53(2):320-8.
- (27) Marks R, Staples M, Giles GG. Trends in non-melanocytic skin cancer treated in Australia: the second national survey. *Int J Cancer* 1993 Feb 20;53(4):585-90.
- (28) Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, Tollefson MM, Otley CC, Weaver AL, et al. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *JAMA* 2005 Aug 10;294(6):681-90.

- (29) van Dam RM, Huang Z, Rimm EB, Weinstock MA, Spiegelman D, Colditz GA, et al. Risk factors for basal cell carcinoma of the skin in men: results from the health professionals follow-up study. *Am J Epidemiol* 1999 Sep 1;150(5):459-68.
- (30) Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, Fincham S, Coldman AJ, McLean DI, et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1995 Feb;131(2):157-63.
- (31) Boyd AS, Shyr Y, King LE, Jr. Basal cell carcinoma in young women: an evaluation of the association of tanning bed use and smoking. *J Am Acad Dermatol* 2002 May;46(5):706-9.
- (32) Boonchai W, Green A, Ng J, Dicker A, Chenevix-Trench G. Basal cell carcinoma in chronic arsenicism occurring in Queensland, Australia, after ingestion of an asthma medication. *J Am Acad Dermatol* 2000 Oct;43(4):664-9.
- (33) Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003 Apr 24;348(17):1681-91.
- (34) Weinstock MA. Early detection of melanoma. *JAMA* 2000 Aug 16;284(7):886-9.
- (35) Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010 Sep;60(5):277-300.
- (36) Surveillance Epidemiology and End Results. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/sections.html](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/sections.html) 2011
- (37) Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CA. Increasing burden of melanoma in the United States. *J Invest Dermatol* 2009 Jul;129(7):1666-74.
- (38) Marks R. Epidemiology of melanoma. *Clin Exp Dermatol* 2000 Sep;25(6):459-63.
- (39) Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010 Jun 17.
- (40) Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999 Mar 15;80(6):827-41.
- (41) Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 2009 Jan;27(1):3-9.
- (42) MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009 Aug;20 Suppl 6:vi1-vi7.
- (43) Swerlick RA, Chen S. The melanoma epidemic. Is increased surveillance the solution or the problem? *Arch Dermatol* 1996 Aug;132(8):881-4.
- (44) Welch HG, Woloshin S, Schwartz LM. Skin biopsy rates and incidence of melanoma: population based ecological study. *BMJ* 2005 Sep 3;331(7515):481.

- (45) 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.
- (46) Baade P, Coory M. Trends in melanoma mortality in Australia: 1950-2002 and their implications for melanoma control. *Aust N Z J Public Health* 2005 Aug;29(4):383-6.
- (47) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005 Mar;55(2):74-108.
- (48) 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.
- (49) 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.
- (50) Gilchrest 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.
- (51) Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 1997 Oct 9;73(2):198-203.
- (52) Krickler A, Armstrong BK, Goumas C, Litchfield M, Begg CB, Hummer AJ, et al. Ambient UV, personal sun exposure and risk of multiple primary melanomas. *Cancer Causes Control* 2007 Apr;18(3):295-304.
- (53) Bulliard JL, Cox B, Elwood JM. Latitude gradients in melanoma incidence and mortality in the non-Maori population of New Zealand. *Cancer Causes Control* 1994 May;5(3):234-40.
- (54) Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Nieto A, Miranda A, Mercier M, et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study. *Br J Cancer* 2006 Mar 13;94(5):743-51.
- (55) Whiteman DC, Stickley M, Watt P, Hughes MC, Davis MB, Green AC. Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2006 Jul 1;24(19):3172-7.
- (56) Nelemans PJ, Groenendal H, Kiemeny LA, Rampen FH, Ruiten DJ, Verbeek AL. Effect of intermittent exposure to sunlight on melanoma risk among indoor workers and sun-sensitive individuals. *Environ Health Perspect* 1993 Aug;101(3):252-5.
- (57) Cooke KR, Fraser J. Migration and death from malignant melanoma. *Int J Cancer* 1985 Aug 15;36(2):175-8.
- (58) El GF, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens--part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009 Aug;10(8):751-2.

- (59) Westerdahl J, Ingvar C, Masback A, Jonsson N, Olsson H. Risk of cutaneous malignant melanoma in relation to use of sunbeds: further evidence for UV-A carcinogenicity. *Br J Cancer* 2000 May;82(9):1593-9.
- (60) Gallagher RP, Spinelli JJ, Lee TK. Tanning beds, sunlamps, and risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 Mar;14(3):562-6.
- (61) International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer* 2007 Mar 1;120(5):1116-22.
- (62) Stern RS. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001 May;44(5):755-61.
- (63) Bataille V, Bishop JA, Sasieni P, Swerdlow AJ, Pinney E, Griffiths K, et al. Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: a case-control study. *Br J Cancer* 1996 Jun;73(12):1605-11.
- (64) Tsao H, Bevona C, Goggins W, Quinn T. The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma: a population-based estimate. *Arch Dermatol* 2003 Mar;139(3):282-8.
- (65) Skender-Kalnenas TM, English DR, Heenan PJ. Benign melanocytic lesions: risk markers or precursors of cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol* 1995 Dec;33(6):1000-7.
- (66) Clark WH, Jr., Elder DE, Guerry D, Epstein MN, Greene MH, Van HM. A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol* 1984 Dec;15(12):1147-65.
- (67) Tucker MA, Halpern A, Holly EA, Hartge P, Elder DE, Sagebiel RW, et al. Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA* 1997 May 14;277(18):1439-44.
- (68) Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC. Estimating the attributable fraction for cancer: A meta-analysis of nevi and melanoma. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010 Feb;3(2):233-45.
- (69) Rivers JK. Melanoma. *Lancet* 1996 Mar 23;347(9004):803-6.
- (70) Naeyaert JM, Brochez L. Clinical practice. Dysplastic nevi. *N Engl J Med* 2003 Dec 4;349(23):2233-40.
- (71) 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.
- (72) Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997 Jul 1;90(1):354-71.

- (73) Russell-Jones R. World Health Organization classification of hematopoietic and lymphoid tissues: implications for dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2003 Jan;48(1):93-102.
- (74) Slater DN. The new World Health Organization classification of haematopoietic and lymphoid tumours: a dermatopathological perspective. *Br J Dermatol* 2002 Oct;147(4):633-9.
- (75) Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005 May 15;105(10):3768-85.
- (76) Burg G, Kerl H, Przybilla B, Braun-Falco O. Some statistical data, diagnosis, and staging of cutaneous B-cell lymphomas. *J Dermatol Surg Oncol* 1984 Apr;10(4):256-62.
- (77) Kim EJ, Hess S, Richardson SK, Newton S, Showe LC, Benoit BM, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest* 2005 Apr;115(4):798-812.
- (78) Weinstock MA, Gardstein B. Twenty-year trends in the reported incidence of mycosis fungoides and associated mortality. *Am J Public Health* 1999 Aug;89(8):1240-4.
- (79) Dores GM, Anderson WF, Devesa SS. Cutaneous lymphomas reported to the National Cancer Institute's surveillance, epidemiology, and end results program: applying the new WHO-European Organisation for Research and Treatment of Cancer classification system. *J Clin Oncol* 2005 Oct 1;23(28):7246-8.
- (80) Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol* 2007 Jul;143(7):854-9.
- (81) Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009 May 21;113(21):5064-73.
- (82) Hinds GA, Heald P. Cutaneous T-cell lymphoma in skin of color. *J Am Acad Dermatol* 2009 Mar;60(3):359-75.
- (83) Sun G, Berthelot C, Li Y, Glass DA, George D, Pandya A, et al. Poor prognosis in non-Caucasian patients with early-onset mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2009 Feb;60(2):231-5.
- (84) Crowley JJ, Nikko A, Varghese A, Hoppe RT, Kim YH. Mycosis fungoides in young patients: clinical characteristics and outcome. *J Am Acad Dermatol* 1998 May;38(5 Pt 1):696-701.
- (85) Quaglino P, Zaccagna A, Verrone A, Dardano F, Bernengo MG. Mycosis fungoides in patients under 20 years of age: report of 7 cases, review of the literature and study of the clinical course. *Dermatology* 1999;199(1):8-14.



- (86) Sezary A, Bouvrain Y. Erythrodermie avec presence de cellules monstrueuses dans le derme and dans lang circulant. *Bull Soc Fr Dermatol Syph* 1938;(45):254.
- (87) Whittaker S. Biological insights into the pathogenesis of cutaneous T-cell lymphomas (CTCL). *Semin Oncol* 2006 Feb;33(1 Suppl 3):S3-S6.
- (88) Shin J, Monti S, Aires DJ, Duvic M, Golub T, Jones DA, et al. Lesional gene expression profiling in cutaneous T-cell lymphoma reveals natural clusters associated with disease outcome. *Blood* 2007 Oct 15;110(8):3015-27.
- (89) van DR, Zoutman WH, Dijkman R, de Menezes RX, Commandeur S, Mulder AA, et al. Epigenetic profiling of cutaneous T-cell lymphoma: promoter hypermethylation of multiple tumor suppressor genes including BCL7a, PTPRG, and p73. *J Clin Oncol* 2005 Jun 10;23(17):3886-96.
- (90) Johnson GA, Dewald GW, Strand WR, Winkelmann RK. Chromosome studies in 17 patients with the Sezary syndrome. *Cancer* 1985 May 15;55(10):2426-33.
- (91) Karenko L, Hyytinen E, Sarna S, Ranki A. Chromosomal abnormalities in cutaneous T-cell lymphoma and in its premalignant conditions as detected by G-banding and interphase cytogenetic methods. *J Invest Dermatol* 1997 Jan;108(1):22-9.
- (92) Karenko L, Hahtola S, Paivinen S, Karhu R, Syrja S, Kahkonen M, et al. Primary cutaneous T-cell lymphomas show a deletion or translocation affecting NAV3, the human UNC-53 homologue. *Cancer Res* 2005 Sep 15;65(18):8101-10.
- (93) Thangavelu M, Finn WG, Yelavarthi KK, Roenigk HH, Jr., Samuelson E, Peterson L, et al. Recurring structural chromosome abnormalities in peripheral blood lymphocytes of patients with mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 1997 May 1;89(9):3371-7.
- (94) Hodak E, Klein T, Gabay B, Ben-Amitai D, Bergman R, Gdalevich M, et al. Familial mycosis fungoides: report of 6 kindreds and a study of the HLA system. *J Am Acad Dermatol* 2005 Mar;52(3 Pt 1):393-402.
- (95) Rosen ST, Radvany R, Roenigk H, Jr., Terasaki PI, Bunn PA, Jr. Human leukocyte antigens in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1985 Mar;12(3):531-4.
- (96) Safai B, Myskowski PL, Dupont B, Pollack MS. Association of HLA-DR5 with mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 1983 May;80(5):395-7.
- (97) Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, Grant-Kels JM. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002 Mar;46(3):325-57.
- (98) Rosen ST, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;323-30, 513.
- (99) Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, et al. ALK-anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different

- from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2008 Jun 15;111(12):5496-504.
- (100) Kadin ME, Morris SW. The t(2;5) in human lymphomas. *Leuk Lymphoma* 1998 Apr;29(3-4):249-56.
- (101) Steinhoff M, Hummel M, Anagnostopoulos I, Kaudewitz P, Seitz V, Assaf C, et al. Single-cell analysis of CD30+ cells in lymphomatoid papulosis demonstrates a common clonal T-cell origin. *Blood* 2002 Jul 15;100(2):578-84.
- (102) Duncan LM. Cutaneous lymphoma. Understanding the new classification schemes. *Dermatol Clin* 1999 Jul;17(3):569-92.
- (103) Fink-Puches R, Zenahlik P, Back B, Smolle J, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (European Organization for Research and Treatment of Cancer, World Health Organization) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. *Blood* 2002 Feb 1;99(3):800-5.
- (104) Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, Vermeer MH, van Baarlen J, Blokk WA, et al. Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J Clin Oncol* 2007 Apr 20;25(12):1581-7.
- (105) Mirza I, Macpherson N, Paproski S, Gascoyne RD, Yang B, Finn WG, et al. Primary cutaneous follicular lymphoma: an assessment of clinical, histopathologic, immunophenotypic, and molecular features. *J Clin Oncol* 2002 Feb 1;20(3):647-55.
- (106) Zinzani PL, Quaglino P, Pimpinelli N, Berti E, Baliva G, Rupoli S, et al. Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: the Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. *J Clin Oncol* 2006 Mar 20;24(9):1376-82.
- (107) Gerami P, Wickless SC, Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, Guitart J. Cutaneous involvement with marginal zone lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2010 Jul;63(1):142-5.
- (108) Goodlad JR, Davidson MM, Hollowood K, Ling C, MacKenzie C, Christie I, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma and *Borrelia burgdorferi* infection in patients from the Highlands of Scotland. *Am J Surg Pathol* 2000 Sep;24(9):1279-85.
- (109) Pereira FO, Graf H, Nomura LM, Neto JZ, Collaco LM, Boguszewski CL. Concomitant presentation of Hashimoto's thyroiditis and maltoma of the thyroid in a twenty-year-old man with a rapidly growing mass in the neck. *Thyroid* 2000 Sep;10(9):833-5.
- (110) Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, Maubec E, Bagot M, Vergier B, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol* 2007 Sep;143(9):1144-50.

- (111) Paulli M, Viglio A, Vivenza D, Capello D, Rossi D, Riboni R, et al. Primary cutaneous large B-cell lymphoma of the leg: histogenetic analysis of a controversial clinicopathologic entity. *Hum Pathol* 2002 Sep;33(9):937-43.
- (112) LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A. World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology & Genetics Skin tumours. Lyon: 2006.
- (113) Foschini MP, Eusebi V. Divergent differentiation in endocrine and nonendocrine tumors of the skin. *Semin Diagn Pathol* 2000 May;17(2):162-8.
- (114) Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol* 2005 Jan 1;89(1):1-4.
- (115) bores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J Cutan Pathol* 2009 Jul 21.
- (116) Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2003 Nov;49(5):832-41.
- (117) Kaae J, Hansen AV, Biggar RJ, Boyd HA, Moore PS, Wohlfahrt J, et al. Merkel cell carcinoma: incidence, mortality, and risk of other cancers. *J Natl Cancer Inst* 2010 Jun 2;102(11):793-801.
- (118) Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Penas PF, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol* 2008 Mar;58(3):375-81.
- (119) Sihto H, Kukko H, Koljonen V, Sankila R, Bohling T, Joensuu H. Clinical factors associated with Merkel cell polyomavirus infection in Merkel cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2009 Jul 1;101(13):938-45.
- (120) Aurora AL, Luxenberg MN. Case report of adenocarcinoma of glands of Moll. *Am J Ophthalmol* 1970 Dec;70(6):984-90.
- (121) Baes H, Suurmond D. Apocrine sweat gland carcinoma. Report of a case. *Br J Dermatol* 1970 Oct;83(4):483-6.
- (122) Ni C, Wagoner M, Kieval S, Albert DM. Tumours of the Moll's glands. *Br J Ophthalmol* 1984 Jul;68(7):502-6.
- (123) Goldstein DJ, Barr RJ, Santa Cruz DJ. Microcystic adnexal carcinoma: a distinct clinicopathologic entity. *Cancer* 1982 Aug 1;50(3):566-72.
- (124) Bates AW, Baithun SI. Atypical mixed tumor of the skin: histologic, immunohistochemical, and ultrastructural features in three cases and a review of the criteria for malignancy. *Am J Dermatopathol* 1998 Feb;20(1):35-40.
- (125) Harrist TJ, Aretz TH, Mihm MC, Jr., Evans GW, Rodriguez FL. Cutaneous malignant mixed tumor. *Arch Dermatol* 1981 Nov;117(11):719-24.

- (126) Huet P, Dandurand M, Pignodel C, Guillot B. Metastasizing eccrine porocarcinoma: report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1996 Nov;35(5 Pt 2):860-4.
- (127) Mehregan AH, Hashimoto K, Rahbari H. Eccrine adenocarcinoma. A clinicopathologic study of 35 cases. *Arch Dermatol* 1983 Feb;119(2):104-14.
- (128) Biddlestone LR, McLaren KM, Tidman MJ. Malignant hidradenoma--a case report demonstrating insidious histological and clinical progression. *Clin Exp Dermatol* 1991 Nov;16(6):474-7.
- (129) Chow CW, Campbell PE, Burry AF. Sweat gland carcinomas in children. *Cancer* 1984 Mar 1;53(5):1222-7.
- (130) Requena L, Kiryu H, Ackerman A. Neoplasms with apocrine differentiation. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1998.
- (131) Kato N, Yasukawa K, Onozuka T. Primary cutaneous adenoid cystic carcinoma with lymph node metastasis. *Am J Dermatopathol* 1998 Dec;20(6):571-7.
- (132) Chang SE, Ahn SJ, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. Primary adenoid cystic carcinoma of skin with lung metastasis. *J Am Acad Dermatol* 1999 Apr;40(4):640-2.
- (133) Paties C, Taccagni GL, Papotti M, Valente G, Zangrandi A, Aloï F. Apocrine carcinoma of the skin. A clinicopathologic, immunocytochemical, and ultrastructural study. *Cancer* 1993 Jan 15;71(2):375-81.
- (134) Warkel RL, Helwig EB. Apocrine gland adenoma and adenocarcinoma of the axilla. *Arch Dermatol* 1978 Feb;114(2):198-203.
- (135) Cooper PH. Carcinomas of sweat glands. *Pathol Annu* 1987;22 Pt 1:83-124.
- (136) Hayes M, van der WN. Congenital rhabdomyomatous mesenchymal hamartoma. *Am J Dermatopathol* 1992 Feb;14(1):64-5.
- (137) Santa Cruz DJ, Prioleau PG. Adnexal carcinomas of the skin. *J Cutan Pathol* 1984 Oct;11(5):450-6.
- (138) De Galvez-Aranda MV, Herrera-Ceballos E, Sanchez-Sanchez P, Bosch-Garcia RJ, Matilla-Vicente A. Pilomatrix carcinoma with lymph node and pulmonary metastasis: report of a case arising on the knee. *Am J Dermatopathol* 2002 Apr;24(2):139-43.
- (139) Watanabe O, Maruyama I, Arimura K, Kitajima I, Arimura H, Hanatani M, et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *Muscle Nerve* 1998 Nov;21(11):1390-7.
- (140) Howrey RP, Lipham WJ, Schultz WH, Buckley EG, Dutton JJ, Klintworth GK, et al. Sebaceous gland carcinoma: a subtle second malignancy following radiation

- therapy in patients with bilateral retinoblastoma. *Cancer* 1998 Aug 15;83(4):767-71.
- (141) Parker LP, Parker JR, Bodurka-Bevers D, Deavers M, Bevers MW, Shen-Gunther J, et al. Paget's disease of the vulva: pathology, pattern of involvement, and prognosis. *Gynecol Oncol* 2000 Apr;77(1):183-9.
- (142) Fanning J, Lambert HC, Hale TM, Morris PC, Schuerch C. Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Jan;180(1 Pt 1):24-7.
- (143) Feuer GA, Shevchuk M, Calanog A. Vulvar Paget's disease: the need to exclude an invasive lesion. *Gynecol Oncol* 1990 Jul;38(1):81-9.
- (144) Wibmer C, Leithner A, Zielonke N, Sperl M, Windhager R. Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiologic study and literature review. *Ann Oncol* 2010 May;21(5):1106-11.
- (145) Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009 Jul;59(4):225-49.
- (146) Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. *Cancer Incidence in Five Continents. Vol VIII.* IARC Scientific Publication No 155. Lyon: IARC: 2002.
- (147) Cesarman E, Knowles DM. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: a lymphotropic human herpesvirus associated with Kaposi's sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castlemans disease. *Semin Diagn Pathol* 1997 Feb;14(1):54-66.
- (148) Weiss RA, Whitby D, Talbot S, Kellam P, Boshoff C. Human herpesvirus type 8 and Kaposi's sarcoma. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1998;(23):51-4.
- (149) Ruocco V, Schwartz RA, Ruocco E. Lymphedema: an immunologically vulnerable site for development of neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 2002 Jul;47(1):124-7.
- (150) Parham DM, Fisher C. Angiosarcomas of the breast developing post radiotherapy. *Histopathology* 1997 Aug;31(2):189-95.
- (151) Kaddu S, Beham A, Cerroni L, Humer-Fuchs U, Salmhofer W, Kerl H, et al. Cutaneous leiomyosarcoma. *Am J Surg Pathol* 1997 Sep;21(9):979-87.
- (152) Yanguas I, Goday J, Gonzalez-Guemes M, Lozano M, Soloeta R. Cutaneous leiomyosarcoma in a child. *Pediatr Dermatol* 1997 Jul;14(4):281-3.
- (153) Davidson LL, Frost ML, Hanke CW, Epinette WW. Primary leiomyosarcoma of the skin. Case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1989 Nov;21(5 Pt 2):1156-60.
- (154) Holden CA, Spittle MF, Jones EW. Angiosarcoma of the face and scalp, prognosis and treatment. *Cancer* 1987 Mar 1;59(5):1046-57.

- (155) STEWART FW, TREVES N. Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema; a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer* 1948 May;1(1):64-81.
- (156) Stokkel MP, Peterse HL. Angiosarcoma of the breast after lumpectomy and radiation therapy for adenocarcinoma. *Cancer* 1992 Jun 15;69(12):2965-8.
- (157) Gao SJ, Kingsley L, Hoover DR, Spira TJ, Rinaldo CR, Saah A, et al. Seroconversion to antibodies against Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 1996 Jul 25;335(4):233-41.
- (158) Gao SJ, Kingsley L, Li M, Zheng W, Parravicini C, Ziegler J, et al. KSHV antibodies among Americans, Italians and Ugandans with and without Kaposi's sarcoma. *Nat Med* 1996 Aug;2(8):925-8.
- (159) Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, Page-Shafer KA, Macrae D, Kedes DH. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med* 1998 Apr 2;338(14):948-54.
- (160) Kaposi M. Idiopathic multiple pigmented sarcoma of the skin (English translation from *Archiv Für Dermatologie Und Syphilis* 1872;4:265-73). *Cancer J Clin* 1982;32:342.
- (161) Hiatt KM, Nelson AM, Lichy JH, Fanburg-Smith JC. Classic Kaposi Sarcoma in the United States over the last two decades: a clinicopathologic and molecular study of 438 non-HIV-related Kaposi Sarcoma patients with comparison to HIV-related Kaposi Sarcoma. *Mod Pathol* 2008 May;21(5):572-82.
- (162) Kaldor JM, Coates M, Vettom L, Taylor R. Epidemiological characteristics of Kaposi's sarcoma prior to the AIDS epidemic. *Br J Cancer* 1994 Oct;70(4):674-6.
- (163) Angeloni A, Heston L, Uccini S, Sirianni MC, Cottoni F, Masala MV, et al. High prevalence of antibodies to human herpesvirus 8 in relatives of patients with classic Kaposi's sarcoma from Sardinia. *J Infect Dis* 1998 Jun;177(6):1715-8.
- (164) Cattani P, Cerimele F, Porta D, Graffeo R, Ranno S, Marchetti S, et al. Age-specific seroprevalence of Human Herpesvirus 8 in Mediterranean regions. *Clin Microbiol Infect* 2003 Apr;9(4):274-9.
- (165) Iscovich J, Boffetta P, Winkelmann R, Brennan P, Azizi E. Classic Kaposi's sarcoma in Jews living in Israel, 1961-1989: a population-based incidence study. *AIDS* 1998 Oct 22;12(15):2067-72.
- (166) Di LG. Update on classic Kaposi sarcoma therapy: new look at an old disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008 Dec;68(3):242-9.
- (167) Landau HJ, Poiesz BJ, Dube S, Bogart JA, Weiner LB, Souid AK. Classic Kaposi's sarcoma associated with human herpesvirus 8 infection in a 13-year-old male: a case report. *Clin Cancer Res* 2001 Aug;7(8):2263-8.

- (168) Potouridou I, Katsambas A, Pantazi V, Armenaka M, Stavrianeas N, Stratigos J. Classic Kaposi's sarcoma in two young heterosexual men. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998 Jan;10(1):48-52.
- (169) Beral V, Peterman TA, Berkelman RL, Jaffe HW. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet* 1990 Jan 20;335(8682):123-8.
- (170) Eltom MA, Jemal A, Mbulaiteye SM, Devesa SS, Biggar RJ. Trends in Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma incidence in the United States from 1973 through 1998. *J Natl Cancer Inst* 2002 Aug 21;94(16):1204-10.
- (171) Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst* 2000 Nov 15;92(22):1823-30.
- (172) Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* 2006 Aug 1;20(12):1645-54.
- (173) Ledergerber B, Telenti A, Egger M. Risk of HIV related Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma with potent antiretroviral therapy: prospective cohort study. *Swiss HIV Cohort Study. BMJ* 1999 Jul 3;319(7201):23-4.
- (174) Osmond DH, Buchbinder S, Cheng A, Graves A, Vittinghoff E, Cossen CK, et al. Prevalence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection in homosexual men at beginning of and during the HIV epidemic. *JAMA* 2002 Jan 9;287(2):221-5.
- (175) Bowne WB, Antonescu CR, Leung DH, Katz SC, Hawkins WG, Woodruff JM, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinicopathologic analysis of patients treated and followed at a single institution. *Cancer* 2000 Jun 15;88(12):2711-20.
- (176) Criscione VD, Weinstock MA. Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002. *J Am Acad Dermatol* 2007 Jun;56(6):968-73.
- (177) Gloster HM, Jr. Dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol* 1996 Sep;35(3 Pt 1):355-74.
- (178) Rouhani P, Fletcher CD, Devesa SS, Toro JR. Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U.S. : an analysis of 12,114 cases. *Cancer* 2008 Aug 1;113(3):616-27.
- (179) Chang CK, Jacobs IA, Salti GI. Outcomes of surgery for dermatofibrosarcoma protuberans. *Eur J Surg Oncol* 2004 Apr;30(3):341-5.
- (180) Kransdorf MJ. Malignant soft-tissue tumors in a large referral population: distribution of diagnoses by age, sex, and location. *AJR Am J Roentgenol* 1995 Jan;164(1):129-34.

- (181) Lindner NJ, Scarborough MT, Powell GJ, Spanier S, Enneking WF. Revision surgery in dermatofibrosarcoma protuberans of the trunk and extremities. *Eur J Surg Oncol* 1999 Aug;25(4):392-7.
- (182) Love WE, Keiler SA, Tamburro JE, Honda K, Gosain AK, Bordeaux JS. Surgical management of congenital dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol* 2009 Dec;61(6):1014-23.
- (183) Marcus JR, Few JW, Senger C, Reynolds M. Dermatofibrosarcoma protuberans and the Bednar tumor: treatment in the pediatric population. *J Pediatr Surg* 1998 Dec;33(12):1811-4.
- (184) Sirvent N, Maire G, Pedeutour F. Genetics of dermatofibrosarcoma protuberans family of tumors: from ring chromosomes to tyrosine kinase inhibitor treatment. *Genes Chromosomes Cancer* 2003 May;37(1):1-19.
- (185) Mentzel T, Beham A, Katenkamp D, Dei Tos AP, Fletcher CD. Fibrosarcomatous ("high-grade") dermatofibrosarcoma protuberans: clinicopathologic and immunohistochemical study of a series of 41 cases with emphasis on prognostic significance. *Am J Surg Pathol* 1998 May;22(5):576-87.
- (186) Fiore M, Miceli R, Mussi C, Lo VS, Mariani L, Lozza L, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans treated at a single institution: a surgical disease with a high cure rate. *J Clin Oncol* 2005 Oct 20;23(30):7669-75.
- (187) Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L, Olesen AB, Kjaer SK. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: Rapid incidence increase among young Danish women. *Int J Cancer* 2010 Nov 1;127(9):2190-8.
- (188) Katalinic A, Kunze U, Schafer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol* 2003 Dec;149(6):1200-6.
- (189) Brewster DH, Bhatti LA, Inglis JH, Nairn ER, Doherty VR. Recent trends in incidence of nonmelanoma skin cancers in the East of Scotland, 1992-2003. *Br J Dermatol* 2007 Jun;156(6):1295-300.
- (190) Holme SA, Malinowszky K, Roberts DL. Changing trends in non-melanoma skin cancer in South Wales, 1988-98. *Br J Dermatol* 2000 Dec;143(6):1224-9.
- (191) Staples MP, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R, Giles GG. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust* 2006 Jan 2;184(1):6-10.
- (192) Bielsa I, Soria X, Esteve M, Ferrandiz C. Population-based incidence of basal cell carcinoma in a Spanish Mediterranean area. *Br J Dermatol* 2009 Dec;161(6):1341-6.
- (193) 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.



- (194) de VE, 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.
- (195) Kricger A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? a case-control study in Western Australia. *Int J Cancer* 1995 Feb 8;60(4):489-94.
- (196) Marcos-Gragera R, Vilar-Coromina N, Galceran J, Borrás J, Cleries R, Ribes J, et al. Rising trends in incidence of cutaneous malignant melanoma and their future projections in Catalonia, Spain: increasing impact or future epidemic? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010 Sep;24(9):1083-8.
- (197) Vilar-Coromina N, Vilar-Coromina N, Vilardell L, Cano A, Marcos-Gragera R, Marcos-Gragera R. [Rapid increase in incidence of melanoma in situ in Girona (Spain), 1994-2005. Effectiveness of public education campaigns about early diagnosis]. *Actas Dermosifiliogr* 2010 Jul;101(6):561-3.
- (198) Espey DK, Wu XC, Swan J, Wiggins C, Jim MA, Ward E, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2004, featuring cancer in American Indians and Alaska Natives. *Cancer* 2007 Nov 15;110(10):2119-52.
- (199) Downing A, Yu XQ, Newton-Bishop J, Forman D. Trends in prognostic factors and survival from cutaneous melanoma in Yorkshire, UK and New South Wales, Australia between 1993 and 2003. *Int J Cancer* 2008 Aug 15;123(4):861-6.
- (200) Lipsker DM, Hedelin G, Heid E, Grosshans EM, Cribier BJ. Striking increase of thin melanomas contrasts with stable incidence of thick melanomas. *Arch Dermatol* 1999 Dec;135(12):1451-6.
- (201) Murray CS, Stockton DL, Doherty VR. Thick melanoma: the challenge persists. *Br J Dermatol* 2005 Jan;152(1):104-9.
- (202) Bosetti C., La Vecchia C., Naldi L., Lucchini F., Negri E., Levi F. Mortality from cutaneous malignant melanoma in Europe. Has the epidemic levelled off? *Melanoma Res* 2004 Aug;14(4):301-9.
- (203) Scotto J, Pitcher H, Lee JA. Indications of future decreasing trends in skin-melanoma mortality among whites in the United States. *Int J Cancer* 1991 Oct 21;49(4):490-7.
- (204) Severi G, Giles GG, Robertson C, Boyle P, Autier P. Mortality from cutaneous melanoma: evidence for contrasting trends between populations. *Br J Cancer* 2000 Jun;82(11):1887-91.
- (205) Giles GG, Armstrong BK, Burton RC, Staples MP, Thursfield VJ. Has mortality from melanoma stopped rising in Australia? Analysis of trends between 1931 and 1994. *BMJ* 1996 May 4;312(7039):1121-5.
- (206) Bulliard JL, Cox B. Cutaneous malignant melanoma in New Zealand: trends by anatomical site, 1969-1993. *Int J Epidemiol* 2000 Jun;29(3):416-23.

- (207) Cayuela A, Rodriguez-Dominguez S, Lapetra-Peralta J, Conejo-Mir JS. Has mortality from malignant melanoma stopped rising in Spain? Analysis of trends between 1975 and 2001. *Br J Dermatol* 2005 May;152(5):997-1000.
- (208) Coory M, Baade P, Aitken J, Smithers M, McLeod GR, Ring I. Trends for in situ and invasive melanoma in Queensland, Australia, 1982-2002. *Cancer Causes Control* 2006 Feb;17(1):21-7.
- (209) 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.
- (210) de Vries E., Nijsten TE, Visser O, Bastiaannet E, van HS, Janssen-Heijnen ML, et al. Superior survival of females among 10,538 Dutch melanoma patients is independent of Breslow thickness, histologic type and tumor site. *Ann Oncol* 2008 Mar;19(3):583-9.
- (211) Galceran J, Puidefabregas A, Ribas G, Izquierdo A, Pareja L, Marcos-Gragera R. Evolución de la supervivencia del cáncer en Cataluña y comparación con Europa. *Med Clin (Barc )* 2008;131(Supl 1):19-24.
- (212) Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EURO-CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009 Apr;45(6):931-91.
- (213) Streetly A, Markowe H. Changing trends in the epidemiology of malignant melanoma: gender differences and their implications for public health. *Int J Epidemiol* 1995 Oct;24(5):897-907.
- (214) Borrás J, Ameijide A, Vilardell L, Valls J, Marcos-Gragera R, Izquierdo A. [Trends in cancer incidence in Catalonia, 1985-2002.]. *Med Clin (Barc )* 2008 Oct 15;131(Supl.1):11-8.
- (215) Thorn M, Ponten F, Johansson AM, Bergstrom R. Rapid increase in diagnosis of cutaneous melanoma in situ in Sweden, 1968-1992. *Cancer Detect Prev* 1998;22(5):430-7.
- (216) Roder DM, Luke CG, McCaul KA, Esterman AJ. Trends in prognostic factors of melanoma in South Australia, 1981-1992: implications for health promotion. *Med J Aust* 1995 Jan 2;162(1):25-9.
- (217) Lee JA. The systematic relationship between melanomas diagnosed in situ and when invasive. *Melanoma Res* 2001 Oct;11(5):523-9.
- (218) Forman SB, Ferringer TC, Peckham SJ, Dalton SR, Sasaki GT, Libow LF, et al. Is superficial spreading melanoma still the most common form of malignant melanoma? *J Am Acad Dermatol* 2008 Jun;58(6):1013-20.
- (219) Conejo-Mir J, Bravo J, az-Perez JL, Fernandez-Herrera J, Guillen C, Marti R, et al. [Euromelanoma Day. Results of the 2000, 2001 and 2002 campaigns in Spain]. *Actas Dermosifiliogr* 2005 May;96(4):217-21.

- (220) Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Vigil E, Conejo-Mir JS. Effect of age, birth cohort and period of death on skin melanoma mortality in Spain, 1975 through 2004. *Int J Cancer* 2008 Feb 15;122(4):905-8.
- (221) Smith BD, Smith GL, Cooper DL, Wilson LD. The cutaneous B-cell lymphoma prognostic index: a novel prognostic index derived from a population-based registry. *J Clin Oncol* 2005 May 20;23(15):3390-5.
- (222) Vose JM, Chiu BC, Cheson BD, Dancy J, Wright J. Update on epidemiology and therapeutics for non-Hodgkin's lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2002;241-62.
- (223) Willemze R. Primary cutaneous B-cell lymphoma: classification and treatment. *Curr Opin Oncol* 2006 Sep;18(5):425-31.
- (224) Walsh NM. Primary neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin: morphologic diversity and implications thereof. *Hum Pathol* 2001 Jul;32(7):680-9.



## **11 ANEXO**

---



**CARTAS CIENTÍFICAS**

CCT 34407 (CLiU)



**Linfomas primarios cutáneos: incidencia y supervivencia poblacional, 1994-2004**

**Sr. Editor:** El término «linfoma primario cutáneo» define aquellos linfomas que se desarrollan en la piel sin evidencia de afectación extracutánea en el momento del diagnóstico, tras una estadificación completa. Son el segundo grupo más frecuente de linfomas extranodales, después de los gastrointestinales<sup>1</sup>. La amplia heterogeneidad clínica, morfológica y pronóstica que presentan los linfomas cutáneos (LC) obliga a unificar criterios que faciliten el proceso de toma de decisiones. Recientemente se ha publicado una nueva clasificación para los LC, realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)<sup>2</sup>, que se basa en entidades nosológicas definidas por características clínicas, histo-citomorfológicas y feno-genéticas. Atendiendo a dicha clasificación: a) se revisaron y reclasificaron todos los casos de LC incidentes registrados en el período 1994-2004 en la Región Sanitaria Girona (RSGI); b) se calculó la incidencia poblacional según el sexo, la edad y la histología; c) se estimaron las cifras de supervivencia relativa para las entidades más frecuentes, y d) se efectuó una comparación internacional de la incidencia y de la supervivencia.

El Registro de Cáncer de Girona es un registro de base poblacional que abarca la RSGI y cubre una población de 687.331 habitantes según el censo de 2006. Durante 2005 se realizó un estudio de reclasificación de todas las neoplasias linfoides teniendo en cuenta la última clasificación de la OMS para las enfermedades hematológicas<sup>3</sup>. Se categorizaron los LC en las entidades propuestas por la OMS-EORTC<sup>2</sup>. Para calcular la supervivencia se efectuó un seguimiento del estado vital de los pacientes hasta diciembre de 2005. Dado que la media de edad de los pacientes con LC es avanzada y, por lo tanto, compiten otras causas de mortalidad, se estimó la supervivencia debida sólo a la mortalidad por los LC, para ello se calculó la supervivencia relativa a los 5 años y su intervalo de confianza (IC) del 95% utilizando el método de Hakulinen<sup>4</sup>. Durante el período 1994-2004, se diagnosticó de linfoma no Hodgkiniano a 1.016 pacientes residentes en la RSGI, de los que 86 casos correspondieron a LC (un 8,7% de todos los linfomas no Hodgkinianos). La media de edad de presentación para todos los LC fue de 63,1 años (intervalo: 12-89 años). La media de edad para las mujeres (57,1 años) fue estadísticamente inferior a la observada en los varones (66,2 años). La incidencia de los LC es poco frecuente en edades jóvenes y se incrementa a partir de los 50 años.

En la tabla 1 se muestran el número de casos, la frecuencia relativa, la tasa bruta de incidencia (TB), la tasa de incidencia ajustada por edad a la población estándar mundial y la razón de incidencia varón/mujer de cada una de las entidades propuestas por la clasificación de la OMS-EORTC. De los 86 casos, 70 (81,4%) correspondían a LC de células T (LCCT) y 16 (18,6%) a LC de células B (LCCB). La incidencia de todos los LC fue de 14,3 casos por millón de personas-año, siendo más frecuente en los varones que en las mujeres. La incidencia de los LCCT fue de 11,6. Dentro de los LCCT, 40 casos (un 46,5% de todos los LC) correspondieron a la entidad micosis fungoide/síndrome de Sézary, que fue la entidad más frecuente; sólo 3 casos fueron síndrome de Sézary. En ambos sexos la TB fue de 6,7, siendo más frecuente en los varones tra-

zón varón/mujer: 2,4). Hubo 14 casos de proliferaciones linfoides cutáneas CD30+ (un 16,3% de todos los LC, con una TB de 2,3; 9 casos (10,5%) de linfoma de células T periferico, con una TB de 1,5 casos; 5 casos (5,8%) de linfomas de células T/NK extranodales, y 2 casos (2,3%) de linfomas de células T tipo parvicélulas subcutáneas.

La incidencia de los LCCB fue inferior a la de los LCCT, con una TB de 2,7. Dentro de los LCCB, la entidad más frecuente fue el linfoma de la zona marginal, con 9 casos (el 11% de todos los LC) y una TB de 1,5, seguido del linfoma B difuso de células grandes, con 5 casos (5,8%) y una TB de 0,8, y del linfoma folicular, con 2 casos (2,3%) y una TB de 0,3. La supervivencia relativa a los 5 años de todos los LC fue del 78,4% (IC del 95%, 67,1-91,5). Para el conjunto de LCCT fue del 81,7% (IC del 95%, 70,0-95,4), y para la micosis fungoide/síndrome de Sézary, del 87,8% (IC del 95%, 72,7-100). La supervivencia relativa a los 5 años de todos los LCCB fue del 50,7% (IC del 95%, 24,6-100,0).

Pocos estudios han evaluado la incidencia del LC de acuerdo con la nueva clasificación de la OMS-EORTC. Recientemente se han publicado los datos de un estudio en que se analizaron la incidencia y supervivencia de 4.310 casos de linfomas primarios cutáneos diagnosticados entre 1992 y 2002 en EE.UU.<sup>5</sup>. La incidencia de los LC ajustada por edad a la población estándar de EE.UU. fue de 11,4 casos por millón de personas-año, cifra algo superior a la incidencia encontrada en nuestra población (8,6). La distribución de los LC en nuestra población fue del 81,4% para los LCCT y del 18,5% para los LCCB; similar a la observada en EE.UU.<sup>5</sup> y Europa<sup>6</sup>.

La incidencia de los LCCB en nuestra serie fue de 1,3, inferior a la encontrada en la población estadounidense (2,6). Dentro de los LCCB, en la población de EE.UU. la entidad más frecuente fue el linfoma B difuso de células grandes, que supuso el 12% de todos los LC, mientras que en nuestra serie tan sólo supone el 6%, coincidiendo con los datos publicados por la serie europea<sup>6</sup>. A diferencia de lo que ocurre en otras áreas, en nuestra población el linfoma de la zona marginal (el 11% de todos los LC) es la entidad más frecuente dentro de los LCCB.

Desde el inicio de la década de 1990 la incidencia de los LC ha experimentado un incremento importante<sup>7,8</sup>, en el que se han implicado varios factores, como las alteraciones en la inmunidad, los agentes infecciosos y la exposición medioambiental y laboral<sup>9</sup>. Si bien las causas no se conocen con exactitud, parece que el avance de las técnicas diagnósticas (inmunohistoquímica, citogenética) contribuiría a explicar en gran parte esta incidencia creciente.

Las cifras de supervivencia observadas en nuestra serie concuerdan con las publicadas en otros estudios. Los pacientes diagnosticados de LCCB presentan peor pronóstico que los pacientes con LCCT. Se ha descrito<sup>10,11</sup> que dentro de los LCCB los que presentan peor pronóstico son los linfomas B difusos de células grandes tipo pierna, variedad en la que las lesiones se localizan en las extremidades inferiores.

Este estudio de reclasificación retrospectiva de acuerdo con la nueva clasificación de la OMS-EORTC es útil para evaluar la incidencia y supervivencia poblacionales de los LC y sus subtipos, lo que nos permitirá en un futuro establecer comparaciones con otras áreas, registrar los cambios producidos en la incidencia y planificar futuras investigaciones epidemioló-

gicas a fin de conocer mejor este proceso.

Neus Vilar Corominà<sup>1</sup>  
y Rafael Marcos-Gragera<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servici de Dermatologia, Hospital Sant Jaume, Oct. Girona.  
<sup>2</sup>Unitat d'Epidemiologia i Registre de Càncer de Girona, Institut Català d'Oncologia, Girona, <sup>3</sup>Universitat de Girona, Girona, España

1. Newton R, Farlay J, Beral V, Devesa SS. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: comparison of nodal and extra-nodal sites. *Int J Cancer*. 1997;72:923-30.
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Bertz E, Swendow SM, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-85.
3. Marcos-Gragera R, Vilardell L, Izquierdo A, Masuet C, Gardella S, Benado L, et al. Incidencia poblacional de las neoplasias linfoides según el subtipo histológico (clasificación de la OMS) en Girona, 1994-2001. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:5-12.
4. Hakulinen T. Cancer survival corrected for heterogeneity in patient withdrawal. *Biometrics*. 1982;38:933-42.
5. Doree GM, Anderson WF, Devesa SS. Cutaneous lymphomas reported to the National Cancer Institute's surveillance, epidemiology, and end results program: applying the new WHO-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification system. *J Clin Oncol*. 2005;23:7246-8.
6. Orscone VD, Weinstein MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol*. 2007;143:854-9.
7. Smith BD, Smith GL, Cooper DL, Wilson LD. The cutaneous B-cell lymphoma prognostic index: a novel prognostic index derived from a population-based registry. *J Clin Oncol*. 2005;23:3390-5.
8. Vose JM, Chiu BC, Denson BD, Dancy J, Wright J. Update on epidemiology and therapeutics for non-Hodgkin's lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2002;241-62.
9. Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, Maubec E, Bagot M, Vergier B, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol*. 2007;143:1144-50.
10. Willemze R. Primary cutaneous B-cell lymphoma: classification and treatment. *Curr Opin Oncol*. 2006;18:425-31.

TABLA 1

**Incidencia de los linfomas cutáneos según la clasificación OMS-EORTC (2005) y su correspondencia con los códigos CIE-O-3: número de casos, frecuencia relativa, tasas de incidencia bruta (TB) y ajustada por edad a la población mundial (TA). Región Sanitaria Girona, 1994-2004**

	CIE-O-3	Varones y mujeres				Mujeres				Varones				Ratio <sup>1</sup>
		N	%	TB	TA	N	%	TB	TA	N	%	TB	TA	
Neoplasia linfóide de células maduras T/NK		70	81,4	11,6	7,3	21	72,4	6,9	5,1	49	85,9	16,4	9,8	2,4
Micosis fungóide/síndrome de Sézary	9700, 9701	40	46,5	6,7	4,2	12	41,4	4	2,7	28	49,1	9,4	5,9	2,4
Linfoma/leucemia de células T del adulto	9827	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	-
Proliferaciones linfoides cutáneas CD30+	9714, 9718	14	16,3	2,3	1,6	6	20,7	2	1,7	8	14	2,7	1,6	1,4
Linfoma de células T tipo panciculitis subcutánea	9708	2	2,3	0,3	0,3	2	6,9	0,7	0,5	0	-	-	-	-
Linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal	9719	5	5,8	0,8	0,5	1	3,4	0,3	0,2	4	7	1,3	0,8	4,3
Linfoma de células T periféricas, inespecífico	9702, 9705, 9709	9	10,5	1,5	0,7	0	0	0	0	9	15,8	3	1,5	-
Neoplasias linfoides de células B maduras		16	18,6	2,7	1,3	8	27,6	2,6	1,6	8	14,1	2,7	1,2	1,0
Linfoma cutáneo de la zona marginal	9670, 9671, 9699	9	10,5	1,5	0,9	5	17,3	1,7	1,1	4	7	1,3	0,7	0,8
Linfoma folicular cutáneo	9690, 9691, 9695, 9698	2	2,3	0,3	0,2	1	3,4	0,3	0,3	1	1,8	0,3	0,2	1,0
Linfoma B difuso de células grandes cutáneo	9675, 9680, 9684	5	5,8	0,8	0,3	2	6,9	0,7	0,2	3	5,3	1	0,4	1,4
Neoplasias linfoides de células precursoras (B/T/SAI)														
Neoplasias hematodérmicas CD4+/CD56+ (linfoma de células NK blásticas)	9727, 9837, 9729, 9836, 9728	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	-
<b>Total</b>		<b>86</b>	<b>100,0</b>	<b>14,3</b>	<b>8,6</b>	<b>29</b>	<b>100</b>	<b>9,6</b>	<b>6,7</b>	<b>57</b>	<b>100</b>	<b>19,1</b>	<b>11</b>	<b>2,0</b>

CIE-O-3: Clasificación Internacional de las Enfermedades para la Oncología, tercera edición; NK: citótoxicas (acrónimo inglés de natural killer); SAI: sin otra especificación; TA: tasa de incidencia ajustada a la población estándar mundial por millón de personas-año; TB: tasa de incidencia bruta por millón de personas-año; <sup>1</sup>Razón de tasas brutas de incidencia entre varones y mujeres.







**UAB**

Universitat Autònoma de Barcelona