

Melanoma maligno: consideraciones sobre su diagnóstico precoz, prevención y tipos clínicos

Xavier Jeremías

Dermatólogo

Correspondencia:

Xavier Jeremías Torruella

Hospital del Mar

Servicio de Dermatología. Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Barcelona

Passeig Maritim, 25. 08003 Barcelona

Resumen

El melanoma maligno (MM) es una de las causas de muerte de cáncer de piel entre los adultos jóvenes, y a él se le atribuyen el 1% de las muertes por cualquier etiología.

Esta incidencia se está incrementando dramáticamente en todos los países del mundo.

La exposición continuada a las radiaciones solares, las quemaduras solares durante la infancia, el fototipo de la piel y la existencia de múltiples nevos cutáneos atípicos son algunos de los factores que influyen en su etiopatogenia.

Todos los doctores y el personal sanitario implicados en las tareas hospitalarias son responsables de la detección precoz del MM.

Los factores de riesgo, la prevención y los tipos clínicos son abordados en este artículo, haciendo especial incapié en el diagnóstico primario más sencillo (regla ABCDE, la epiluminiscencia microscópica y la digitalización fotográfica computerizada), así como algunos de sus aspectos terapéuticos.

Palabras clave: Melanoma maligno. Cáncer de piel. Epiluminiscency.

Introducción

El melanoma maligno es una de las neoplasias que más estudios ha preconizado en los últimos años. Actualmente su incidencia está en aumento en todo el mundo y desafortunadamente el tratamiento médico hoy por hoy es poco esperanzador. Sólo la extirpación completa en su inicio y su diagnóstico precoz pueden frenar su alta mortalidad, que actualmente se estima en un 41%.

Summary

The Malignant Melanoma (MM) is one of the reasons of death by skin cancer in young adults, and to this belongs the 1% of death due to any aetiology of neoplasia in general population.

Its incidence in all countries of the world is dramatically increasing.

The accumulated exposition to sunlight radiation, previous sun-burning during childhood, the skin phototype itself and the existence of multiple atypical skin naevus, and facts with influence on its etiopatogenicity.

All medicine doctors and sanitary personnel, or related to infirmary tasks have the responsibility of the premature detection.

The risk factors, prevention and most common clinical types are now commented, giving a special value to the considerations leading to an easier primary diagnosis (rule ABCDE, microscopical epiluminiscency, computerized photographic digitalization), as well as some of its therapeutical aspects.

Key words: Malignant melanoma. Skin cancer. Epiluminiscency.

La incidencia depende de factores raciales, geográficos, tiempo de exposiciones a los rayos ultravioletas, tipo de piel, antecedentes de quemaduras solares en la infancia, uso inadecuado de filtros solares, presencia de nevos congénitos, inmunosupresión, factores genéticos, etc.

Ante la presencia de una lesión pigmentada presente desde el nacimiento o de nueva aparición, deberán de tenerse en cuenta una serie de parámetros clínicos (Regla: ABCDE)¹, que favorece

rán en mucho el diagnóstico precoz de esta neoplasia, así como la consideración de antecedentes de melanoma en los familiares.

La microcopia de epiluminiscencia ha resultado ser muy útil en el estudio de toda lesión pigmentaria. Es una técnica incruenta y no invasiva, que utilizada con experiencia en el examen sistemático de las lesiones pigmentadas de tipo melanocítico permite cerca de un 90% de sensibilidad en el diagnóstico precoz del melanoma².

Recientemente las técnicas de digitalización fotográfica computerizadas han aportado muchos avances en el estudio de lesiones de difícil seguimiento por su tamaño, distribución y número, particularmente en enfermos con nevus pigmentocelulares múltiples. Estas técnicas relativamente sencillas, rápidas e incruentas, permiten detectar modificaciones milimétricas acaecidas en pocos meses de seguimiento, compuestas por cambios de morfología, coloración y densidad del pigmento en una lesión pigmentaria cutánea.

Epidemiología

El las últimas cuatro décadas la incidencia del melanoma se ha visto triplicada, pasando de ser una tumoración poco frecuente en los años 60, a un problema sanitario de primer orden en la actualidad³⁻⁵.

Al melanoma le corresponde ser el 3% del total de neoplasias malignas cutáneas, originando el 65% de todas las muertes producidas por cánceres cutáneos, y en un contexto más general, a él se le atribuyen el 1% de las muertes por cáncer de cualquier etiología⁶.

La exposición solar juega un papel muy importante en su génesis. Es aceptado que exposiciones intensas de tipo intermitente a la luz del sol, especialmente en individuos con antecedentes de quemaduras solares durante su infancia, y en individuos con pieles de tipo I y II son un factor de riesgo a considerar⁷.

El papel de la radiación ultravioleta solar todavía no está completamente aclarado en la génesis del melanoma, si bien se sabe que en modelos de investigación la radiación UVB, y también la UVA han demostrado ser capaces de inducir melanoma en animales de experimentación⁸⁻⁹.

Tanto la raza como la latitud también son factores que influyen en la epidemiología y en la génesis del melanoma. Así pues, es aceptado por muchos autores que exposiciones permanentes y continuas a los rayos solares, especialmente en tra-

bajadores que se exponen a la radiación solar sin protección por trabajos al aire libre, suponen un factor de riesgo notable¹⁰⁻¹¹.

En cuanto a la latitud, sólo diré que en Queensland (Australia) es donde se registran unas de las tasas más altas de incidencia en todo el mundo de esta neoplasia.

En Estados Unidos su incidencia estimada fue de 38.300 nuevos casos en 1996¹², siendo en 1992 el 13,6 por 100.000 personas al año. Actualmente se estima que su incidencia es mayor, siendo pues una de las neoplasias malignas con una prevalencia en aumento casi con un índice exponencial. Su frecuencia depende también del tipo racial, así pues, en la raza negra es una neoplasia poco frecuente, no siéndolo en la blanca.

Las cifras de mortalidad por melanoma en 1992 en Estados Unidos fueron de 5,9 veces mayor en blancos que en negros, o lo que es lo mismo: (2,5 y 0,4 por 100.000 personas/año). Esto presupone un incremento mayor que en otro tipo de cáncer. Actualmente su cifra de ascendencia anual en países de riesgo está alrededor del 3-4%, índice alarmante que en la actualidad se piensa detener o disminuir a través del impacto de campañas de prevención a nivel internacional.

Es países de clima soleado y de población de raza blanca mayoritaria, es donde su incidencia ha experimentado un mayor crecimiento, así como su cada vez más frecuente aparición en adultos jóvenes. Su mortalidad también es de las mayores, y de hecho, el 75% de las muertes por cáncer de piel se deben a melanomas. La mortalidad por melanoma maligno actualmente no es tan atroz como en el pasado. En 1940 se le estimaba una cifra de mortalidad del 80%, y en la actualidad esta está en un 41%, lo que equivale a una reducción del 50%¹⁶.

Factores de riesgo y prevención

Son principalmente debidas al fenotipo y genotipo de cada individuo. La presencia de piel clara, con poco pigmento y dificultad de bronceado (pieles tipo I y II) son las más susceptibles de desarrollar melanoma maligno, así como el ser pelirrojo. Se conocen actualmente polimorfismos vinculados al gen de la melanocortina, relacionados con la facilidad de desarrollar melanoma.

También la presencia de múltiples efélides y nevus clínicamente atípicos (nevus displásicos), o bien el hecho de haber padecido anteriormente un melanoma el mismo paciente, o incluso familia-

res genéticamente muy cercanos al individuo en cuestión (antecedentes de melanoma en padres, hijos, o hermanos).

La mayoría de individuos con riesgo alto heredan una forma mutada de un gen normal responsable del control proliferativo de los melanocitos. La presencia de mutaciones en el gen (CDKN2A) que codifica una proteína supresora (p16) parece estar vinculado al desarrollo de melanoma.

La fotoexposición como factor de riesgo ya se ha comentado anteriormente, sólo recordaremos que la exposición solar de tipo intermitente (domingueros), o durante las vacaciones estivales, son un factor más asociado a la prevalencia de esta neoplasia. También lo son los antecedentes personales de quemaduras solares en la infancia.

Sin embargo, el melanoma lentiginoso acral no parece tener una relación muy vinculada con la fotoexposición.

La Academia Americana de Dermatología, considerada actualmente como una de las máximas autoridades de prestigio en este campo, desde hace varios años y en conjunción con los Centers for Diseases Control and Prevention en Estados Unidos de Norteamérica priorizaron el control del cáncer de piel en cinco áreas distintas: 1. disminuir la exposición a la radiación ultravioleta, 2. aumentar el conocimiento de la población con respecto al cáncer de piel y en especial en personas de riesgo, 3. fomentar programas de autoexamen, 4. educar y concienciar a médicos y educadores, y 5. educación de los estudiantes, así como de los profesionales del campo de la salud¹⁶⁻¹⁷. La prevención es hoy por hoy el mecanismo más eficaz de combatir el riesgo de padecer un melanoma. La protección solar con cremas fotoprotectoras adecuadas, con índices de fotoprotección altos, teóricamente un 15% es suficiente, ya que protege alrededor de un 93% de la radiación ultravioleta B (UVB). El uso de ropa cubriendo el tronco en zonas de mucha exposición solar (playas, piscinas, alta montaña), así como gorros con visera, son también importantes a considerar; sin embargo, hay que saber que las camisetas de verano de algodón blanco y mojaditas protegen poco, y no son fiables.

Es importante el uso de gafas de sol con cristales tratados especialmente para el filtrado de radiación ultravioleta, tanto para la prevención del melanoma como de cataratas en personas jóvenes. Son recomendables también las sombrillas, aunque debe de considerarse la radiación difusa que por ese procedimiento no se detiene.

Tipos clínicos

Básicamente se conocen cuatro variedades o tipos clínicos de melanoma maligno: Melanoma Maligno de Extensión Superficial (MES), Melanoma Nodular (MN), Lentigo Maligno Melanoma (LMM) y Melanoma Lentiginoso Acral (MLA). Otras formas menos frecuentes pueden ser el melanoma metastásico o bien formas especiales como el melanoma de las mucosas, el del fondo de retina, etc.

Melanoma de extensión superficial (MES)

Es el tipo clínico más frecuente de todos, correspondiéndose con un 70% de todos los melanomas de se desarrollan en la raza blanca. La mayoría de los casos suele iniciarse de forma muy discreta consistiendo en modificaciones en una lesión pigmentaria previa (un nevo displásico, o un nevo congénito), o bien en un nevo adquirido previamente, el cual puede desarrollar oscurecimiento gradual en todo o en un margen del mismo, con gradaciones de color que van desde el marrón claro al oscuro, o incluso al negro. También suelen presentar alteraciones en el borde de la lesión. Progresivamente pueden irse presentando un eritema periférico, un contorno de aspecto geográfico, la infiltración progresiva de la lesión, e incluso la presencia de áreas de regresión. El prurito es un signo a tener siempre en cuenta.

La regla nemotécnica ABCDE universalmente aceptada, es capital a la hora de valorar clínicamente una lesión pigmentaria cutánea, y consiste en los siguientes puntos a considerar:

- a. Asimetría de la lesión.
- b. Bordos irregulares o de aspecto geográfico y festoneado.
- c. Cambios de coloración (tonos de marrón claro a oscuro, negro, o incluso azulado).
- d. Diámetro (superior a los 6 milímetros, como el de un lápiz).
- e. Incremento reciente del tamaño de la lesión (la letra E la toma del vocablo inglés *elargement*)¹.

Cualquiera de estos acontecimientos que aparezcan en una lesión pigmentaria son sospechosos de actividad y por consiguiente de su potencial riesgo de estar delante de un melanoma. Así pues la presencia de uno o varios de estos signos clínicos en una lesión cutánea indican su necesidad de escisión completa y estudio histológico consiguiente.

El período de crecimiento del MES suele ser de uno a varios años y su aparición es más frecuente en individuos de aproximadamente 40 años de edad. Puede acontecer en cualquier lugar del cuerpo, y en las mujeres quizá más en la cara.

Melanoma nodular (MN)

El melanoma nodular afecta a todas las razas, su incidencia es superior en hombres que en mujeres, y la edad de inicio suele establecerse sobre los 50 años de promedio.

Esta forma de melanoma es la segunda en frecuencia en los Estados Unidos, correspondiéndole el 14%. Afecta más a personas con piel blanca, y en Japón tiene una prevalencia estimada de un 27%.

Este tipo clínico de melanoma suele tener un comportamiento agresivo, ya que desde su inicio el patrón de crecimiento es vertical e infiltrante, y no superficial o centrífugo como en el tipo clínico anterior (MES). Así pues, la lesión suele tener un tiempo de latencia inferior al año (meses).

La localización tampoco es electiva, pudiendo aparecer en cualquier zona del tegumento cutáneo, y suele iniciarse como una pápula o nódulo de color marrón oscuro o negro rodeado de piel sana, el cual, en ocasiones puede ulcerarse o bien presentar un aspecto claro y amelanótico.

Su diagnóstico clínico suele ser difícil para el no experto al poder ser confundido con un hemangioma trombosado, un nevo azul, un nevo congénito, un epiteloma basocelular pigmentado, e incluso una queratosis seborreica.

Es de gran ayuda el interrogatorio del paciente, el cual en muchas ocasiones indica la presencia de este *nuevo nevo* o peca, que antes no tenía, y por la cual consulta.

En los japoneses este tipo clínico de melanoma suele presentarse en extremidades: brazos y piernas.

Su escisión debe ser completa incluyendo siempre un margen de piel sana. La disección y técnica de estudio del ganglio centinela con un radiomarcador en un centro clínico especializado y con experiencia, es sumamente recomendable en este tipo clínico, dependiendo de ello futuras estrategias terapéuticas.

Melanoma lentiginoso acral (MLA)

Con una frecuencia estimada de un 10%, esta entidad suele aparecer alrededor de los 60 a 65

años de edad en la población general, y el cociente varón/mujer es de 3:1.

En cuanto a las características de presentación por razas, el MLA es el tipo principal de melanomas en los japoneses: (50 al 70% de todos los tipos de melanomas) y en USA predomina en personas de raza negra.

Son factores de riesgo la presencia de lesiones pigmentadas en palmas y plantas, e incluso en algunas publicaciones se las ha considerado como lesiones precursoras.

En los individuos de raza blanca este tipo clínico no es tan frecuente como en negros o en razas subsaharianas.

En personas de raza blanca, la forma de presentación más frecuente de MLA es la subungueal, siéndolo menos las palmares y plantares.

También se incluye en este tipo clínico la variedad que aparece en mucosas.

En la génesis del MLA subungueal no se ha demostrado hoy por hoy que los traumatismos sean factores favorecedores de melanoma en el lecho ungueal.

Clínicamente suele ser una lesión pigmentada plana, con áreas que van desde el marrón al negro, así como la presencia de zonas de regresión. En su presentación subungueal el diagnóstico diferencial siempre plantea problemas por su difícil accesibilidad e interpretación. En muchas ocasiones se ha confundido con una hemorragia o hematoma subungueal, o incluso con un nevus pigmentario localizado en el lecho ungueal o bien en la matriz de la uña. Como suelen tener en su inicio un patrón de crecimiento horizontal, en el caso de asentarse en el lecho ungueal pronto invade la piel adyacente del dedo afecto extendiéndose como una mancha marrón oscura o negra, o bien en su progresión destruye el propio lecho y la lámina ungueal y pronto aparece como una lesión tumoral sangrante (Figura 1).

El diagnóstico diferencial es difícil *de visu*, ya que puede confundirse con una onicomiosis, un nevo subungueal, un granuloma piogénico, un traumatismo, o incluso un cuerpo extraño incrustado bajo la uña.

Los melanomas que asientan en palmas y plantas el aspecto clínico que presentan es el de una mancha oscura que progresivamente incrementa su tamaño y coloración, siendo por lo demás totalmente asintomáticos.

Si adquieren una fase de crecimiento vertical desarrollarán nódulos, áreas con ulceración, crecimiento y deformidades de la uña del dedo que afecten.

Su asentamiento suele ser más frecuente en el dedo pulgar de la mano y en el dedo gordo del pie.

En el campo concreto de la podología y sus profesionales este tipo clínico tiene una especial relevancia, ya que es éste colectivo es el que puede detectar lesiones sospechosas de melanoma en su localización podal, en un examen rutinario del pie en su práctica en el gabinete.



Figura 1. Melanoma lentiginoso acral (MLA)



Figura 2. Melanoma de extensión superficial en una pierna (MES)



Figura 3. Melanoma metastásico recidivado en el talón

En formas muy evolucionadas el tumor llega a destruir por completo el lecho ungueal y la piel adyacente, presentando focos satélites periféricos e incluso áreas amelanóticas en su centro. La amputación del dedo a nivel de la articulación metatarso o metatarso-falángica suele estar indicada, así como el estudio del ganglio centinela para conocer su posible dispersión metastásica. El melanoma de las mucosas y el melanoma metastásico no los comentaremos en este artículo, pues por su extensión, excederíamos el contexto práctico del mismo.

Melanoma lentigo maligno (LMM)

Constituye el menos frecuente de todos los melanomas cutáneos. Suele presentarse en personas ancianas, con una edad promedio de aparición que oscila sobre los 70 años. Su localización suele asentar en la nariz, mejillas y frente, siendo poco común en otras localizaciones.

Generalmente su aspecto clínico es el de una mácula de color marrón claro, en la que existen cambios de tonalidades a marrón más oscuro e incluso negro.

La incidencia por sexos es la misma tanto en varones como en mujeres. Es muy poco frecuente en personas de piel oscura o en la raza negra, hindúes, e incluso en asiáticos, no siendo así en la raza blanca, donde tiene su mayor prevalencia, especialmente en los fototipos I y II.

El sol, la edad unida a la exposición solar acumulada, las profesiones con actividad al aire libre (campesinos, pescadores, marineros, albañiles, etc.), son factores favorecedores.

En España, estadísticamente está entre el 4% al 15% de todos los melanomas.

Debido a su larga evolución, lento período de crecimiento radial y a su carácter poco infiltrante en un comienzo, su potencial invasor no se declara hasta transcurridos varios años desde su inicio, adquiriendo al final la forma infiltrante.

Clínicamente no suele presentar alteraciones en cuanto a su grosor, así pues, no es una lesión sobrelevada como el melanoma nodular u otras formas de melanoma. Solo en su fase infiltrante última puede desarrollar un nódulo azulado o marrón negruzco en su seno, que representará la forma de crecimiento invasor fatal.

El LMM puede adquirir en su fase de crecimiento radial el tamaño de una mácula marronácea de 3 hasta 20 cm en los casos más excepcionales,

y menos frecuentemente se han descrito formas de LMM no pigmentadas.

El tiempo de evolución acostumbra a ser prolongado, entre 1 a 20 años, hasta el desarrollo de su fase de crecimiento vertical, esta es una de las razones por la que su mortalidad es la menor de todos los melanomas.

El diagnóstico diferencial se establecerá principalmente con el lentigo solar y con las queratosis seborreicas.

En casos de duda la biopsia de la zona más pigmentada es obligada.

Consideraciones generales

Todo paciente con presencia en la piel de lesiones sospechosas de melanoma debe de ser biopsiado, ya que el diagnóstico precoz es crucial en este tipo de tumores por su altísima mortalidad.

Siempre que ello sea posible se procederá a su extirpación completa en bloque, con un margen de piel indemne en todo su alrededor, así como la exploración de adenopatías utilizando la técnica del ganglio centinela si se halla en extremidades. Esta técnica permite detectar micrometástasis y fundamentar una linfadenectomía regional en los estadios clínicos I y II de la AJCC¹³⁻¹⁴.

Las piezas para estudio histológico deberán contener unos márgenes adecuados, así como ser profundas para valoración infiltrativa del tumor. Hasta hace pocos años se practicaban amplios márgenes, pero cada vez se han ido reduciendo los mismos. Actualmente están en 1 cm. La exéresis debe ser completa para facilitar el estadiaje del mismo: (espesor tumoral de Breslow y niveles de Clark).

La presencia o ausencia de ulceración en la pieza, la satelitosis microcópica y la invasión vascular también son considerados pronósticos muy importantes y desfavorecedores.

Llegados al diagnóstico final de melanoma, se ampliarán los márgenes quirúrgicos y se completará el estudio ganglionar y visceral: ganglio centinela, linfadenectomía si éste es positivo y estudio de extensión.

El estudio de extensión incluirá analítica general, Rx tórax, TC tóraco-abdominal, Gammagrafía ósea, TC/RNM craneal, estudio genético S-100 y PCR tirosinasa.

Además de todo ello se procederá al examen clínico de los familiares directos del enfermo para la evaluación de lesiones sospechosas. Se informará y educará para el autoexamen al pasar a ser considerados desde el diagnóstico como grupos de riesgo.

Las técnicas de microscopia de epiluminiscencia, digitalización fotográfica computerizada, y la sencilla regla ABCDE, han resultado ser las más útiles y prácticas en este tipo de seguimiento, tanto por su sencillez como por ser métodos incruentados.

El seguimiento de un paciente que ha desarrollado un melanoma se hará de por vida, al poder presentar estos enfermos un segundo melanoma, riesgo que a partir de los 10 años desciende muchísimo.

La detección de individuos de alto riesgo como serían las personas con fototipo bajo (piel tipo I y II) que corresponde aproximadamente a 1/3 de la población española. El tener un número elevado de nevos o lunares (más de 20). El poseer antecedentes familiares de melanoma, o bien tener un síndrome del nevo displásico o atípico, son factores muy importantes a considerar por parte de cualquier individuo frente a la detección precoz de esta neoplasia.

La educación de las personas en la autoexploración y la concienciación son importantes también como factores de prevención.

La autoexploración es fácil, cómoda de realizar, y muy útil si consideramos que entre el 18 y el 50 % de melanomas aparecen sobre nevos previos¹⁶. Internacionalmente se han ido efectuando campañas de prevención y detección precoz masiva del melanoma como las del *Euromelanoma*. España ha participado en tres de ellas desde el inicio del siglo XXI, y el valor de dichas campañas es incuestionable por el número de nuevos melanomas detectados precozmente y extirpados correctamente.

Bibliografía recomendada

1. Fitzpatrick TB, Jonson RA, Wolf K, Suurmond D. *Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*. Ed. McGraw-Hill-Interamericana, 2001.
2. Malvey J, Puig S, Martí R, Castel T, Mascaró JM. Melanoma maligno cutáneo (I): epidemiología, patogenia y diagnóstico. *Med Cután Iber Lat Am* 1998;6:283-99.
3. Prorok PC, Hankey B, Bundy B. Concepts and problems in the evaluation of screening programmes. *J Chronic Dis* 1981;34:159-71.
4. Spratt JS. Epidemiology of screening of cancer. *Cancer* 1982;6:1-58.
5. Kopf AW, Rigel DS, Friedman RJ. The rising incidence and mortality rates of malignant melanoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1982;8:760-1.
6. Schreiber MM, Bozzo PD, Moon TE. Malignant melanoma in southern Arizona: increasing incidence and sunlight as an etiologic factor. *Arch Dermatol* 1981;117:6-11.
7. Makie RM. Secondary prevention of malignant melanoma. *Pigment cell* 1999;11:22-30.
8. Setlow RB, Woodhead AD. Temporal changes in the incidence of malignant melanoma: explanation from action spectra. *Mut Res* 1994;307:365-74.
9. Husin Z, Pathak MA, Flotte T, *et al*. Role of ultraviolet radiation in the induction of melanocytic tumors in hairless mice following 7, 12 dimethylbenz (a) anthracene application and ultraviolet radiation. *Cancer Res* 1991;51:4964-70.
10. Ródenas JM, Delgado-Rodríguez M, Herranz MT, Tercedor J, Serrano S. Sun exposure, pigmentary traits and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study in Mediterranean population. *Cancer Causes Control* 1996;7:275-83.
11. Hospital La Paz. *Memoria 1991*. Madrid: INSA-LUD, Consejería de Sanidad, CAM, 1992;10-7.
12. Parker SL, Tong TT, Bolden S, *et al*. Cancer statistics, 1996. *CA. Cancer J Clin* 46:5-27.
13. Morton DL, Wen DR, Wong JH. Technical details for intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
14. Vidal S, Piulachs J, Pons F, Castel T, Palou J, Herranz R. Detección del ganglio centinela mediante linfogammagrafía y sonda detectora intraoperatoria en pacientes con melanoma maligno. *Med Clin* 1999.
16. Sánchez Conejo-Mir J. Campañas de prevención del melanoma. *PIEL* 2002;17:457-65.
17. Goldsmith LA, Howard KK, Beberse BA, *et al*. Full proceedings from the National Conference to develop a National skin cancer agenda. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:768-56.