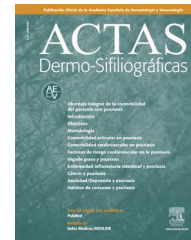


ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Características clínicas de los pacientes con melanoma cutáneo en función de las variaciones en el gen del receptor 1 de la melanocortina (MC1R)



M.M. Peña-Vilabelda^a, Z. García-Casado^b, C. Requena^a, V. Traves^c,
J.A. López-Guerrero^b, C. Guillén^a, R. Kumar^d y E. Nagore^{a,e,*}

^a Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^b Unidad de Biología Molecular; Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^d Division of Molecular Genetic Epidemiology, German Cancer Research Center, Heidelberg, Alemania

^e Universidad Católica de Valencia, Valencia, España

Recibido el 23 de junio de 2013; aceptado el 2 de octubre de 2013

Disponible en Internet el 12 de noviembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Melanoma;
Epidemiología;
Predisposición
genética;
MC1R

Resumen

Introducción: Los pacientes con melanoma cutáneo portadores de polimorfismos en MC1R presentan unas características clínicas distintivas. El objetivo de este estudio ha sido caracterizar desde el punto de vista clínico las diferencias en el grado de afectación funcional del receptor debidas al número y tipo (R y r) de los polimorfismos del gen MC1R de los pacientes.

Material y métodos: Se seleccionaron 1.044 pacientes con melanoma diagnosticados en nuestro centro de forma consecutiva desde enero del año 2000 a partir de la base de datos de melanoma. Se clasificaron en 3 grupos según una puntuación asociada a los polimorfismos no sinónimos del gen MC1R y se compararon las frecuencias observadas de cada una de las variables epidemiológicas, fenotípicas, histológicas y los antecedentes personales y familiares de cáncer.

Resultados: Se observó que el desarrollo de melanoma antes de los 50 años (OR = 1,47), la localización en la cabeza y el cuello (OR = 3,04), poseer antecedentes de carcinoma basocelular y de carcinoma epidermoide cutáneo (OR = 1,70) y la presencia de nevus atípicos (OR = 1,74) y nevus asociados al melanoma (OR = 1,87) es predominantemente característico de pacientes con puntuación igual o mayor que 3.

Conclusiones: El sistema de puntuación aplicado a los polimorfismos en MC1R nos ha permitido detectar relaciones en las que algunas características clínicas del paciente y de la presentación del melanoma presentan un efecto proporcional al grado de afectación funcional de la vía de la melanogénesis.

© 2013 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eduardo.nagore@ono.com (E. Nagore).

KEYWORDS

Melanoma;
Epidemiology;
Genetic
predisposition;
MC1R

Clinical Characteristics of Patients With Cutaneous Melanoma According to Variants in the Melanocortin 1 Receptor Gene

Abstract

Introduction: Patients with cutaneous melanoma who are carriers of polymorphisms in the melanocortin 1 receptor gene (*MC1R*) have distinctive clinical characteristics. The objective of this study was to determine the clinical characteristics associated with differing degrees of functional impairment of the melanocortin 1 receptor, as determined by the number and type (R and r) of *MC1R* polymorphisms.

Material and methods: In total, 1044 consecutive patients with melanoma diagnosed in our hospital after January 2000 were selected from the melanoma database. These patients were divided into 3 groups according to a score based on nonsynonymous *MC1R* polymorphisms. The frequencies of epidemiologic, phenotypic, and histologic variables and personal and family history of cancer were compared.

Results: Patients with a score of 3 or more were more likely to develop melanoma before the age of 50 years (odds ratio [OR] = 1.47), have a tumor on the head or neck (OR = 3.04), have a history of basal cell carcinoma or cutaneous squamous cell carcinoma (OR = 1.70), have atypical nevi (OR = 1.74), and have nevi associated with the melanoma (OR = 1.87).

Conclusions: The use of a scoring system for *MC1R* polymorphisms allowed us to identify associations between the degree of functional impairment of the melanogenesis pathway and the clinical characteristics of the patients and melanoma presentation.

© 2013 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

El melanoma cutáneo (CM) es un tumor maligno de los melanocitos, con una etiología heterogénea y compleja, que causa la mayoría de las muertes relacionadas con el cáncer de piel¹. El factor de riesgo medioambiental más importante para el cáncer cutáneo, tanto melanocítico como no melanocítico, es la exposición a la radiación ultravioleta (RUV). La pigmentación cutánea, que ejerce una función protectora frente al daño producido por la exposición solar y frente a la fotocarcinogénesis, depende de las características de la melanina producida en los melanocitos. La producción de la melanina está asociada a una genética compleja con más de 120 genes implicados en su regulación, entre los que destaca el gen del receptor 1 de la melanocortina (*MC1R*; MIM N.º 155555; GenBank genomic reference sequence NC_000016.8) cuyas variantes están estrechamente ligadas al riesgo de desarrollar la enfermedad^{2,3}.

El gen *MC1R* está localizado en una terminación telomérica del cromosoma 16q24.3 y codifica para el receptor 1 de la melanocortina (*MC1R*) acoplado a la proteína G (GPCR), que está formado por 7 dominios transmembrana. En respuesta a la RUV se secretan la hormona estimulante de los melanocitos α (α -MSH) y la hormona adrenocorticotropa (ACTH), péptidos derivados de la proopiomelanocortina (POMC), que estimulan la expresión del receptor por los melanocitos de la piel, lo que activa la adenilato ciclasa. El aumento de los niveles de AMP cíclico (AMPc) activan la proteína cinasa A y aumenta la transcripción de *microphthalmia transcription factor* (MITF), que incrementa la transcripción de diversos genes, incluidos *TYR* y *TYRP1*, que participan en la regulación de la síntesis de eumelanina y feomelanina, determinante de la pigmentación de la piel, el fototipo y el riesgo de padecer cáncer de piel^{2,4}. En el gen *MC1R* humano, altamente polimórfico, se han identificado más de 100

variaciones, en gran parte no sinónimas⁵. En combinación con una elevada exposición solar, las variantes *MC1R* asociadas a características pigmentarias del fenotipo RHC (del inglés *red hair color*, es decir, pelo pelirrojo y que también asocia pigmentación cutánea clara, elevada tendencia a quemarse tras la exposición solar, baja capacidad de bronceado y presencia de numerosos nevus melanocíticos o displásicos) y, en menor medida, las variantes no asociadas al fenotipo RHC, que se caracterizan por una proporción de eumelanina/feomelanina baja, se consideran factores genéticos de riesgo para el desarrollo de melanoma, un hecho que también ha sido demostrado en nuestro medio^{2,4,6,7}.

Funcionalmente el *MC1R* en los queratinocitos participa en la reducción del estrés oxidativo inducido por RUV; en los melanocitos α -MSH se une al receptor modulando las respuestas inflamatorias cutáneas y algunos estudios sugieren que mediante la inhibición de la expresión de syndecan-2, un proteoglucano heparán sulfato de la superficie celular, el receptor regula la migración celular en el desarrollo de melanoma^{8,9}. Sin embargo, las consecuencias de las mutaciones en la función fisiológica de *MC1R* no han sido completamente identificadas. Algunos análisis revelan una estimulación ineficiente de la ruta del AMPc. Los distintos polimorfismos provocan un impacto diferente en la señalización a través de MITF y la baja actividad TYR que resulta en una síntesis de feomelanina, responsable del fenotipo RHC⁷. MITF es considerado un potencial marcador biológico para el melanoma y, tras el tratamiento, permite determinar la posibilidad de recaída y la supervivencia en general¹⁰⁻¹². Recientemente se ha postulado que las células implicadas en el melanoma portadoras de variaciones en *MC1R* podrían tener una menor resistencia a la apoptosis y a la proliferación sostenida. Una peor reparación del ADN en los pacientes puede implicar un mejor pronóstico y, por lo tanto, una mayor supervivencia¹³.

Hasta la fecha, las características pigmentarias de la piel, el pelo y los ojos sirven como marcador fenotípico de la capacidad fotoprotectora de la melanina frente a la RUV, y para la determinación del riesgo individual de padecer cáncer de piel. No obstante, los avances en sustituir la información subjetiva del fenotipo pigmentario por información genotípica de la síntesis de melanina permiten una evaluación más directa y precisa de dicho riesgo⁴.

El objetivo de este estudio es identificar las características epidemiológicas, fenotípicas e histológicas que tienen los pacientes con melanoma clasificados según el número de polimorfismos en MC1R, empleando un método ya aplicado en otras publicaciones de cálculo de puntuación genética¹⁴. Este abordaje permite discriminar con una mayor fiabilidad entre grupos de pacientes según el grado de afectación funcional del receptor relacionado con el número y tipo (R y r) de los polimorfismos presentes en el gen MC1R.

Pacientes y métodos

Se diseñó un estudio observacional retrospectivo a partir de los datos incluidos en la base de datos de melanoma cutáneo del Servicio de Dermatología del Instituto Valenciano de Oncología.

Los datos y muestras se introdujeron de forma sucesiva en la base de datos para los pacientes que visitaron el centro entre el 1 de enero de 2000 y el 22 de mayo de 2012. Los datos se introdujeron tanto para pacientes recientemente diagnosticados de melanoma, casos incidentes, como para los pacientes que acudían para las visitas de seguimiento. Esta base de datos incluye los datos clínicos, epidemiológicos e histopatológicos de los pacientes con melanoma que se recogen de forma prospectiva durante la primera visita en la consulta de dermatología, realizada por dermatólogos expertos en el seguimiento de pacientes con melanoma¹⁵.

Para el estudio se seleccionaron únicamente aquellos pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo a partir del 1 de enero de 2000, dado que es el momento en que se inició la base de datos, y por ello solo se seleccionaron pacientes incidentes, en los que los datos se han introducido desde entonces de manera prospectiva. Se excluyeron aquellos pacientes con melanoma mucoso o melanoma metastásico de tumor primario desconocido, y aquellos pacientes en los que no se ha analizado la presencia o ausencia de polimorfismos en MC1R.

Se definió como variable independiente el genotipo MC1R. Puesto que las variantes de MC1R son numerosas, el enfoque analítico se abordó cuidadosamente mediante el sistema de clasificación previamente publicado y ampliamente adoptado que emplea la nomenclatura «r» y «R» descrita por primera vez por Duffy¹⁴. Los alelos «R» hacen referencia a variantes alélicas de MC1R fuertemente asociadas con el fenotipo RHC y los alelos «r» a variantes alélicas de MC1R débilmente asociadas con el fenotipo RHC. La [tabla 1](#) muestra la clasificación «R» y «r» de los polimorfismos MC1R que se detectaron en los pacientes de la base de datos en función de la información previamente publicada^{13,16}. El análisis de las mutaciones en MC1R incluyó aquellas variaciones no sinónimas (causan cambios aminoacídicos) que se han visto previamente asociadas con el melanoma, mientras que las variaciones sinónimas (se encuentran en las regiones

codificantes, pero no causan cambios aminoacídicos) se consideraron alelos MC1R con la secuencia consenso.

Siguiendo el procedimiento descrito por John Davies la clasificación se traduce en una puntuación numérica con un rango de 0 a 4 mediante la suma de los 2 alelos, dando un valor de 1 a los polimorfismos «r» y de 2 a los polimorfismos «R». La puntuación de aquellos pacientes con 2 copias de la secuencia consenso será 0, mientras que la de los pacientes con 2 polimorfismos «R» será 4¹³. En el presente trabajo en aquellos pacientes portadores de más de 2 polimorfismos en MC1R y con puntuaciones superiores a 4, la puntuación se consideró 4. Así, los pacientes se distribuyeron en 3 grupos en función de la puntuación obtenida a partir del genotipo MC1R: «puntuación 0» (-/-, r/-), «puntuación 1-2» (r/r, R/-) y «puntuación 3-4» (R/r, R/R y los casos con más de 2 polimorfismos).

Para el análisis comparativo de las características de cada paciente según la puntuación del análisis del genotipo MC1R se consideraron las siguientes variables:

Epidemiológicas: sexo, edad al diagnóstico (<40 años, 40-60 años, >60 años), fotolocalización (área no expuesta, área expuesta de forma intermitente solo en verano, área expuesta crónica durante todo el año) y localización del tumor primario (cabeza/cuello, extremidad superior, tronco, extremidad inferior, mano/pie), número de quemaduras graves a lo largo de toda la vida (definidas como aquellas que producen ampollas o dolor cutáneo de al menos 48 h y categorizadas en 0, 1-5, 6-10 y >10), antecedentes de quemaduras en la localización del melanoma (no, leves, intensas).

Antecedentes personales y familiares de cáncer: presencia de queratosis actínicas, historia personal de cáncer cutáneo de estirpe epitelial (carcinoma basocelular o epidermoide) y de otras neoplasias no cutáneas, antecedentes familiares en primer grado de melanoma.

Fenotipo: fototipo cutáneo según la clasificación establecida por Fitzpatrick (I, II, III, IV, V), color del pelo (negro, castaño oscuro, castaño claro, rubio, pelirrojo), color de los ojos (negro, marrón, azul, verde), número de nevus (<20, 20-50, 51-100 y >100), presencia de algún nevus clínicamente atípico¹⁷, presencia de lentigos solares (no, escasos, abundantes) y presencia de efélides en la infancia.

Datos histológicos: tipo histológico (lentigo maligno melanoma, melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma lentiginoso acral, u otros/sin especificar), el espesor tumoral de Breslow (<1 mm, 1,01-2,00 mm, 2,01-4,00 mm, >4 mm), evidencia histológica de ulceración, presencia de restos de nevus melanocítico preexistente en la pieza tumoral, presencia de elastosis solar, detección de metástasis en el ganglio centinela y presencia de satelitosis microscópica.

La secuenciación genómica del ADN del MC1R se obtuvo mediante reacción en cadena de la polimerasa, a partir de 2 pares de cebadores para la región codificante del MC1R (16q24.3), tomados de linfocitos de muestras de sangre periférica obtenidas del paciente durante la primera visita tras el diagnóstico. El análisis secuencial fue realizado mediante el sistema ABI Prism (Applied Biosystems, Foster city, CA) utilizando el kit Big Dye Terminator Cycle y el secuenciador automatizado ABI 3700, según las instrucciones del fabricante.

Tabla 1 Clasificación de los polimorfismos en MC1R y distribución de sus frecuencias en la población estudiada

	Genotipo no mutado		Genotipo mutado				Frecuencia alélica	
	N	%	Heterocigoto		Homocigoto		N	%
			N	%	N	%		
<i>r</i>								
V60L	700	67,0	311	29,8	33	3,2	377	18,056
V92M	929	89,0	114	10,9	1	0,1	116	5,556
R163Q	1.006	96,4	38	3,6			38	1,820
V38M	1.044	100,0						
A64T	1.043	99,9	1	0,1			1	0,048
V122M	1.042	99,8	2	0,2			2	0,096
V265I	1.043	99,9	1	0,1			1	0,048
D184N	1.044	100,0						
<i>R</i>								
D84E	1.031	98,8	13	1,2			13	0,623
R142H	1.008	96,6	35	3,4	1	0,1	37	1,772
R151C_R	937	89,8	103	9,9	4	0,4	111	5,316
I155T	1.008	96,6	33	3,2	3	0,3	39	1,868
V156L	1.043	99,9	1	0,1			1	0,048
R160W	975	93,4	66	6,3	3	0,3	72	3,448
D294H	958	91,8	80	7,7	6	0,6	92	4,406
A149T	1.042	99,8	2	0,2			2	0,096
M128T	1.042	99,8	2	0,2			2	0,096
c1969DelC	1.043	99,9	1	0,1			1	0,048
c517delGTC	1.043	99,9	1	0,1			1	0,048
F179insnt537_538insHet	1.044	100,0						
F196L	1.043	99,9	1	0,1			1	0,048
G89R	1.043	99,9	1	0,1			1	0,048
K278E	1.043	99,9	1	0,1			1	0,048
R142S	1.043	99,9	1	0,1			1	0,048
S145F	1.043	99,9	1	0,1			1	0,048
S83L	1.042	99,8	2	0,2			2	0,096
S83P	1.039	99,5	5	0,5			5	0,239
T272M	1.043	99,9	1	0,1			1	0,048
V156A	1.043	99,9	1	0,1			1	0,048
V193L	1.043	99,9	1	0,1			1	0,048
V59M	1.043	99,9	1	0,1			1	0,048

Las diferencias de las distribuciones de cada variable en cada una de las categorías fueron evaluadas mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson, que determina si existe asociación entre variables cualitativas. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$ y se aplicó la corrección de Bonferroni como método de ajuste para comparaciones múltiples.

En las variables cualitativas ordinales —edad, fototipo, número de nevus y efélides— se analizó el grado de correlación mediante la prueba de Spearman. Con el fin de evaluar las asociaciones entre los genotipos, las características de los pacientes y el riesgo de melanoma se llevó a cabo una regresión de extremos, un análisis en el que se estudió el grupo de pacientes con ausencia total de polimorfismos MC1R «puntuación 0» frente al grupo de pacientes con 3 o más polimorfismos MC1R «puntuación 3-4». Mediante regresión logística binaria se obtuvieron las *odds ratio* (OR) relacionadas con el genotipo, sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95% y los valores de p asociados

de aquellas variables que resultaron significativas antes de la prueba de Bonferroni y de aquellas que, aunque no fueron significativas en la prueba de Chi cuadrado, permitieron intuir cierta conexión con el genotipo. Finalmente, la prueba de la U de Mann-Whitney se empleó para estudiar la relación entre la puntuación genética del gen MC1R y el número de melanomas desarrollados por paciente. El estudio estadístico se realizó con el paquete estadístico incluido en el programa SPSS, versión 15.0. (SPSS Inc. Chicago, IL, EE. UU.).

Resultados

De los 1.337 pacientes de la base de datos incluidos durante el periodo de selección se excluyeron 293 (21,9%) pacientes cuyos polimorfismos MC1R no habían sido analizados. La muestra final sobre la que se realizó el estudio estuvo constituida por un grupo de 1.044 pacientes con melanoma

cutáneo (78,1% del total de pacientes elegibles). El grupo de pacientes incluía 543 mujeres (52,1%) y 501 hombres (47,9%), con una edad mediana al diagnóstico de 55 años (intervalo intercuartílico de 42-67 años). La localización predominante fue el tronco (406 pacientes, 38,8%), seguida de las extremidades inferiores (192 pacientes, 18,4%), la cabeza y el cuello (177 pacientes, 16,9%), las extremidades superiores (149 pacientes, 14,3%) y las regiones acrales (90 pacientes, 8,6%). De los 1.044 pacientes incluidos en el estudio se excluyeron 29 (2,77%) pacientes con melanomas con localizaciones distintas a las citadas anteriormente. El melanoma se había desarrollado sobre un área de piel expuesta al sol durante todo el año en 209 casos (20%), se encontraba en un área expuesta de forma intermitente solo en verano en 698 casos (66,8%), y estaba en un área no expuesta a la radiación solar en 111 casos (10,6%). La mayoría de los pacientes tenían una puntuación 1-2 (520 pacientes; 49,8%), seguido por la puntuación 0, que hace referencia a la ausencia de polimorfismos MC1R (362 pacientes; 34,7%) y por los 162 pacientes (15,5%) que constituyen el grupo con puntuación 3-4.

Los resultados del análisis de Chi cuadrado y la corrección de Bonferroni, que hacen referencia a las diferencias encontradas entre los 3 grupos definidos por la puntuación, se encuentran detallados en las [tablas 2-5](#).

En relación con las características epidemiológicas se encontraron diferencias respecto al antecedente de quemaduras solares que hubieran afectado a la zona donde se desarrolló el melanoma. El grupo de puntuación 0 se caracterizó mayoritariamente por la ausencia de las mismas, mientras que los grupos de puntuación 1-2 y puntuación 3-4 por un predominio de quemaduras solares leves y graves, respectivamente ([tabla 2](#)). La localización y el número de quemaduras solares graves que ha padecido el paciente presentaron diferencias significativas, aunque este resultado no se mantuvo al aplicar la corrección para comparaciones múltiples. El grupo de puntuación 0 se caracterizó por una mayor frecuencia de pacientes que no habían padecido quemaduras solares graves en general (44,5%) y una localización predominante en el tronco (35,1%) y las extremidades inferiores (21,5%). El grupo de puntuación 1-2, que al igual que el anterior grupo se caracterizó por una mayor frecuencia de pacientes que no habían padecido quemaduras solares graves en general (47,1%), se diferenció de este en una localización predominante en el tronco (42,7%) y la cabeza y el cuello (16,7%). El grupo de puntuación 3-4, que compartió la localización predominante en el tronco y la cabeza y el cuello con el grupo anterior (35,2 y 16,7% respectivamente), se caracterizó por una mayor frecuencia de pacientes que han padecido entre una y 5 quemaduras solares graves en general (38,3%). No hubo diferencia en cuanto al sexo, la fotolocalización, ni la edad en el momento del diagnóstico, aunque se observó una destacable mayor frecuencia de individuos entre 40 y 60 años en el grupo de puntuación 3-4 (42,6%) frente a los individuos menores de 40 años (26,5%) y los mayores de 60 años (30,9%).

Tras la corrección para comparaciones múltiples no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las frecuencias de queratosis actínicas y de pacientes con antecedentes personales o familiares de otros cánceres cutáneos o no cutáneos ([tabla 3](#)).

Respecto a las características fenotípicas que hacen referencia al fototipo, color de pelo y presencia de lentigos y efélides, se observó una tendencia a variar de forma proporcional a la combinación polimórfica definida en los diferentes grupos ([tabla 4](#)). Las diferencias en el número de nevus melanocíticos total, al igual que en la presencia de nevus clínicamente atípicos, resultaron estadísticamente significativas tras la prueba de Chi cuadrado de Pearson, pero no superaron la prueba de Bonferroni. No se encontraron diferencias en cuanto al color de los ojos.

Finalmente, entre las características histológicas ([tabla 5](#)) tan solo presentó diferencias la presencia de nevus melanocíticos preexistentes asociados al melanoma, pese a que no se mantuvo tras la corrección para comparaciones múltiples.

Como refleja la [tabla 6](#), mediante el test de correlación de Spearman se obtuvo una correlación bilateral significativa pero débil entre la puntuación numérica de MC1R con la edad en la que se diagnosticó el melanoma, con el fototipo y con la presencia de efélides en la cara, los brazos y el tronco.

De manera significativa, la regresión logística binaria de extremos determinó que frente a la ausencia de polimorfismos en MC1R (puntuación 0) en los pacientes de melanoma la presencia de una puntuación numérica igual o mayor de 3 en MC1R en los pacientes se puede asociar con el desarrollo de melanoma antes de los 50 años (OR = 1,47), a una localización predominante en la cabeza y el cuello frente a las zonas acrales (OR = 3,04), a haber desarrollado entre 1 y 5, y más de 10 quemaduras solares graves en el cuerpo en general (OR = 1,60 y OR = 2,61 respectivamente) y a haber sufrido quemaduras solares leves e intensas en la zona de desarrollo del melanoma (OR = 1,75 y OR = 2,61 respectivamente) ([tabla 7](#)).

Así mismo, poseer antecedentes de otros cánceres como el carcinoma basocelular (CBC) y el carcinoma epidermoide cutáneo (CEC) puede vincularse a la presencia de 3 o más de los citados polimorfismos en el genotipo del paciente (OR = 1,70) ([tabla 8](#)).

En relación con las características fenotípicas e histológicas ([tablas 9 y 10](#)) que pueden asociarse a una puntuación mayor o igual a 3 se incluyen los fototipos I-II frente a un fototipo III-V (OR = 4,12), así como color del pelo claro frente al oscuro (OR = 3,77). También la presencia en el paciente de más de 50 nevus frente a menos de 20 nevus (OR = 2,68 de presentar entre 50-100 nevus y OR = 2,78 de presentar más de 100 nevus) y la presencia de nevus atípicos (OR = 1,74), lentigos solares (OR = 3,63), efélides (OR = 11,94) y nevus asociados al melanoma (OR = 1,87).

Los pacientes portadores de melanoma múltiple se caracterizaron por una puntuación genética media superior a la de los pacientes no portadores (1,6 frente a 1,2). Sin embargo, la prueba de la U de Mann-Whitney no mostró una relación estadísticamente significativa entre la puntuación MC1R y el número de melanomas desarrollados por paciente ([tabla 11](#)).

Discusión

En este estudio se recogen los resultados —sobre la serie española más amplia de pacientes de melanoma cutáneo publicada hasta la fecha— de evaluar mediante el método

Tabla 2 Características epidemiológicas

	Puntuación						p	pc
	Puntuación 0 (n = 362)		Puntuación 1-2 (n = 520)		Puntuación 3-4 (n = 162)			
	N	%	N	%	N	%		
<i>Sexo</i>								
Hombre	168	46,4	257	49,4	76	46,9	NS	NS
Mujer	194	53,6	263	50,6	86	53,1		
<i>Edad</i>								
< 40 años	67	18,5	119	22,9	43	26,5	NS	NS
40-60 años	145	40,1	203	39,0	69	42,6		
> 60 años	150	41,4	198	38,1	50	30,9		
<i>Fotolocalización</i>								
Área no expuesta	52	14,4	46	8,8	13	8,0	NS	NS
Área expuesta de forma intermitente solo en verano	233	64,4	357	68,7	108	66,7		
Área expuesta crónica durante todo el año	67	18,5	106	20,4	36	22,2		
Valores perdidos	10	2,8	11	2,1	5	3,1		
<i>Localización</i>								
Cabeza y cuello	55	15,2	87	16,7	35	21,6	0,030	NS
Extremidad superior	47	13,0	79	15,2	23	14,2		
Tronco	127	35,1	222	42,7	57	35,2		
Extremidad inferior	78	21,5	82	15,8	32	19,8		
Manos y pies	43	11,9	38	7,3	9	5,6		
Valores perdidos	12	3,3	12	2,3	6	3,7		
<i>Quemaduras solares graves</i>								
No	161	44,5	245	47,1	52	32,1	0,003	NS
1-5	120	33,1	163	31,3	62	38,3		
6-10	31	8,6	51	9,8	19	11,7		
> 10	32	8,8	45	8,7	27	16,7		
Valores perdidos	18	5,0	16	3,1	2	1,2		
<i>Quemaduras solares en MM^a</i>								
No	132	36,5	152	29,2	36	22,2	0,001	0,019
Leves	115	31,8	211	40,6	55	34,0		
Graves	80	22,1	117	22,5	57	35,2		
Valores perdidos	35	9,7	40	7,7	14	8,6		

NS: no significativo; pc: valor de la p tras la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

^a Quemaduras solares que hubieran afectado a la zona donde se desarrolló el melanoma.

de puntuación numérica aplicado al genotipo cómo las diferentes combinaciones de los polimorfismos del receptor MC1R, en función de su asociación fuerte o débil al fenotipo RHC, están estrechamente vinculadas a determinadas características epidemiológicas, fenotípicas e histológicas del melanoma.

En primer lugar es importante destacar que la gran cantidad de información almacenada en la base de datos empleada ha permitido analizar un elevado número de variables (26) y de pacientes (1.044). Los resultados se han obtenido a partir de un gran volumen de datos recogidos de forma prospectiva sin tener en mente el objetivo del estudio, no han sido manipulados para la realización de

este trabajo y proceden de una única institución, lo cual garantiza su uniformidad. El empleo del sistema de clasificación numérico para el análisis del genotipo nos ha permitido evaluar la asociación entre las variantes MC1R y las características estudiadas, teniendo presente el grado de afectación funcional de los polimorfismos y no únicamente la presencia o ausencia de los mismos. Así hemos detectado relaciones en las que el efecto es proporcional al grado de afectación funcional de la vía.

Debido a su carácter retrospectivo hay que asumir algunas limitaciones; en concreto, la ausencia de datos que no han sido recogidos (valores perdidos) y los sesgos de memoria que puedan tener los pacientes para recordar los eventos

Tabla 3 Antecedentes personales o familiares de otros cánceres cutáneos o no cutáneos

	Puntuación						p	pc
	Puntuación 0 (n = 362)		Puntuación 1-2 (n = 520)		Puntuación 3-4 (n = 162)			
	N	%	N	%	N	%		
<i>Queratosis actínicas</i>								
No	297	82,0	415	79,8	129	79,6	NS	NS
Sí	39	10,8	68	13,1	25	15,4		
<i>CBC y CEC</i>								
No	310	85,6	447	86,0	126	77,8	0,033	NS
Sí	52	14,4	73	14,0	36	22,2		
Valores perdidos	26	7,2	37	7,1	8	4,9		
<i>CBC previo al diagnóstico</i>								
No	343	94,8	493	94,8	149	92,0	NS	NS
Sí	19	5,2	27	5,2	13	8,0		
<i>CEC previo al diagnóstico</i>								
No	359	99,2	516	99,2	156	96,3	0,009	NS
Sí	3	0,8	4	0,8	6	3,7		
<i>Segundo tumor</i>								
No	328	90,6	458	88,1	149	92,0	NS	NS
Sí	34	9,4	61	11,7	13	8,0		
Valores perdidos	0	0	1	0,2	0	0		
<i>Antecedentes familiares de melanoma</i>								
No	333	92,0	487	93,7	150	92,6	NS	NS
Sí	22	6,1	26	5,0	12	7,4		
Valores perdidos	7	1,9	7	1,3	0	0		

CBC: carcinoma basocelular; CEC: carcinoma epidermoide cutáneo; NS: no significativo; pc: valor de la p tras la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

pasados como los antecedentes de quemaduras, tanto de forma global como sobre las que se habían producido en el área del melanoma.

En este estudio se ha podido observar que las características de los pacientes difieren según el genotipo pigmentario definido por las variantes en MC1R. Este hecho remarca, desde el punto de vista clínico, que no existe un único patrón genético de MC1R asociado al desarrollo de melanoma. Numerosos estudios previos demuestran que el desarrollo de melanoma está asociado tanto al fenotipo pigmentario de la piel, de los ojos y el pelo, como a los antecedentes personales o familiares de cáncer cutáneo o no cutáneo y al genotipo del huésped¹⁸⁻²⁰. De acuerdo con trabajos anteriores determinamos que la expresión de determinadas variantes en el gen MC1R puede influir en el tipo de piel del paciente, en los antecedentes de quemadura, en la exposición solar y en una mayor frecuencia de melanomas de extensión superficial y melanomas asociados a nevus melanocíticos^{15,21}. Análisis funcionales han determinado que las diferentes variantes alélicas R y r afectan de manera distinta a la función de MC1R. La función del receptor se ha visto afectada por variaciones en la expresión superficial celular, por una respuesta funcional alterada o por diferencias en la unión y activación del AMPc^{22,23}. El sistema de puntuación numérica aplicado nos ha permitido estudiar cómo la combinación de diferentes variantes alélicas en el gen MC1R, que conllevan a un receptor no funcional, altera la pigmentación cutánea

constitutiva humana, así como la respuesta a la radiación UV debido probablemente a la falta relativa de eumelanina².

Por otra parte, en los resultados obtenidos observamos un cambio proporcional en las características clínicas a medida que aumenta la puntuación genética, y por tanto el grado de afectación del receptor. Así, la presencia de diferentes variantes alélicas MC1R que acumulan una puntuación igual o mayor de 3 en los pacientes se asocian a melanomas de presentación a edades más tempranas (antes de los 50 años), en áreas expuestas al sol de forma continuada como la cara y el cuello o las regiones acrales, asociados a nevus y en pacientes con antecedentes de quemaduras solares graves, tanto en el área del melanoma como en el cuerpo en general y de CBC o CEC.

La prueba de la U de Mann-Whitney no concluyó una relación estadísticamente significativa entre la puntuación MC1R y el desarrollo de melanomas múltiples; sin embargo, el valor p (0,069) cercano a la significación estadística podría sugerir cierta vinculación.

No obstante, la distribución de la frecuencia alélica, la influencia de las distintas variaciones en MC1R y el perfil clínico de los pacientes con melanoma puede variar en las distintas poblaciones, por lo que nuestros resultados pueden no aplicarse de idéntica manera en otras poblaciones diferentes^{6,24-30}.

En conclusión, en el presente trabajo se constata cómo las características de presentación del melanoma

Tabla 4 Características fenotípicas

	Puntuación						p	pc
	Puntuación 0 (n = 362)		Puntuación 1-2 (n = 520)		Puntuación 3-4 (n = 162)			
	N	%	N	%	N	%		
<i>Fototipo</i>								
I	6	1,7	10	1,9	23	14,2	< 0,001	< 0,001
II	85	23,5	177	34,0	73	45,1		
III	142	39,2	187	36,0	51	31,5		
IV	103	28,5	128	24,6	15	9,3		
V	13	3,6	6	1,2	0	0		
<i>Color del pelo</i>								
Valores perdidos	13	3,6	12	2,3	0	0	< 0,001	< 0,001
Negro	67	18,5	87	16,7	8	4,9		
Castaño oscuro	121	33,4	172	33,1	34	21,0		
Castaño claro	80	22,1	103	19,8	34	21,0		
Rubio	53	14,6	116	22,3	37	22,8		
Pelirrojo	0	0	4	0,8	41	25,3		
Valores perdidos	41	11,3	38	7,3	8	4,9		
<i>Color de los ojos</i>								
Negro	9	2,5	11	2,1	3	1,9	NS	NS
Marrón	192	53,0	294	56,5	95	58,6		
Azul	65	18,0	93	17,9	24	14,8		
Verde	65	18,0	95	18,3	35	21,6		
Valores perdidos	31	8,6	27	5,2	5	3,1		
<i>Número de nevus</i>								
< 20	246	68,0	344	66,2	96	59,3	0,009	NS
20-50	51	14,1	77	14,8	23	14,2		
51-100	22	6,1	50	9,6	23	14,2		
> 100	12	3,3	19	3,7	13	8,0		
Valores perdidos	31	8,6	30	5,8	7	4,3		
<i>Nevus atípicos</i>								
No	274	75,7	397	76,3	111	68,5	0,014	NS
Sí	68	18,8	106	20,4	48	29,6		
Valores perdidos	20	5,5	17	3,3	3	1,9		
<i>Lentigos solares</i>								
No	53	14,6	68	13,1	8	4,9	< 0,001	< 0,001
Escasos	128	35,4	159	30,6	25	15,4		
Abundantes	91	25,1	171	32,9	95	58,6		
Valores perdidos	90	24,9	122	23,5	34	21,0		
<i>Efélides en la infancia</i>								
No	214	59,1	275	52,9	32	19,8	< 0,001	< 0,001
Sí	56	15,5	133	25,6	100	61,7		
Valores perdidos	92	25,4	112	21,5	30	18,5		

NS: no significativo; pc: valor de la p tras la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

cutáneo en la población española difieren según el grado de afectación funcional de la síntesis de melanina determinada por los polimorfismos en MC1R. A mayor afectación funcional predominan los fototipos y el color de pelo claros, así como la abundancia de efélides, lentigos solares y nevus melanocíticos y atípicos. Del mismo modo, se asocia al desarrollo de melanoma asociado a nevos

en edades más tempranas, en áreas expuestas al sol de forma continuada y en pacientes con antecedentes de quemaduras solares graves, tanto en el área del melanoma como en el cuerpo en general, y de CBC o CEC. Estos hallazgos podrían ser útiles para definir estrategias de prevención específicas en portadores de dichas alteraciones.

Tabla 5 Características histológicas

	Puntuación						p	pc
	Puntuación 0 (n = 362)		Puntuación 1-2 (n = 520)		Puntuación 3-4 (n = 162)			
	N	%	N	%	N	%		
<i>Tipo Histológico</i>								
LMM	34	9,4	40	7,7	15	9,3	NS	NS
MES	211	58,3	327	62,9	108	66,7		
MN	64	17,7	92	17,7	23	14,2		
MLA	25	6,9	18	3,5	5	3,1		
Valores perdidos	28	7,7	43	8,3	11	6,8		
<i>Breslow</i>								
< 1,00 mm	142	39,2	197	37,9	67	41,4	NS	NS
1,01-2,00 mm	63	17,4	107	20,6	34	21,0		
2,01-4,00 mm	59	16,3	78	15,0	15	9,3		
> 4,00 mm	41	11,3	63	12,1	12	7,4		
Valores perdidos	57	15,7	75	14,4	34	21,0		
<i>Ulceración</i>								
No	269	74,3	403	77,5	133	82,1	NS	NS
Sí	76	21,0	99	19,0	21	13,0		
Valores perdidos	17	4,7	18	3,5	8	4,9		
<i>Nevus asociado al melanoma</i>								
No	247	68,2	329	63,3	95	58,6	0,029	NS
Sí	64	17,7	132	25,4	46	28,4		
Valores perdidos	51	14,1	59	11,3	21	13,0		
<i>Elastosis</i>								
No	98	27,1	140	26,9	37	22,8	NS	NS
Sí	33	9,1	49	9,4	21	13,0		
Valores perdidos	231	63,8	331	63,7	104	64,2		
<i>Satelitosis microscópica</i>								
No	292	80,7	436	83,8	136	84,0	NS	NS
Sí	9	2,5	12	2,3	4	2,5		
Valores perdidos	61	16,9	72	13,8	22	13,6		
<i>Ganglio centinela</i>								
Negativo	138	38,1	201	38,7	66	40,7	NS	NS
Positivo	38	10,5	51	9,8	14	8,6		
No se identifica	10	2,8	12	2,3	1	0,6		
Valores perdidos	176	48,6	256	49,2	81	50,0		

LMM: melanoma sobre lentigo maligno; MES: melanoma de extensión superficial; MLA: melanoma lentiginoso acral; MN: melanoma nodular; NS: no significativo; pc: valor de la p tras la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Tabla 6 Test de correlación de Spearman

	Características epidemiológicas	Características fenotípicas				
		Edad	Fototipo	Número de nevus	Efélides en cara	Efélides en brazos
Rho de Spearman						
<i>Puntuación MC1R</i>						
Coefficiente de correlación	-0,086	-0,250	0,048	0,162	0,146	0,157
P	0,005	< 0,001	NS	< 0,001	< 0,001	< 0,001
N	1044	1044	1044	1044	1044	1044

NS: no significativo.

Tabla 7 Regresión logística binaria aplicada a las características epidemiológicas (variable dependiente: puntuación ≥ 3)

	p	OR	IC 95%	
			Inferior	Superior
<i>Edad</i>				
≤ 50 años vs. > 50 años	0,042	1,47	1,01	2,14
<i>Localización</i>				
Cabeza y cuello	0,009	3,04	1,32	7,00
EESS	NS	2,34	0,98	5,61
Tronco	NS	2,14	0,98	4,69
EElI	NS	1,96	0,86	4,49
Manos y pies	NS	Ref.		
<i>Quemaduras solares graves</i>				
No	0,008	Ref.		
1-5	0,035	1,60	1,03	2,48
6-10	NS	1,90	0,99	3,64
> 10	0,002	2,61	1,43	4,76
<i>Quemaduras solares en MM^a</i>				
No	0,001	Ref.		
Leves	0,024	1,75	1,08	2,86
Intensas	0,000	2,61	1,58	4,31

NS: no significativo; Ref.: categoría de referencia.

^a Quemaduras solares que hubieran afectado a la zona donde se desarrolló el melanoma.

Tabla 8 Regresión logística binaria aplicada a los antecedentes personales o familiares de otros cánceres cutáneos o no cutáneos (variable dependiente: puntuación ≥ 3)

	p	OR	IC 95%	
			Inferior	Superior
<i>CBC_CEC</i>				
Sí vs. no	0,027	1,70	1,06	2,73
<i>CBC previo al diagnóstico</i>				
Sí vs. no	NS	1,58	0,76	3,27
<i>CEC previo al diagnóstico</i>				
Sí vs. no	0,032	4,60	1,14	18,64

CBC: carcinoma basocelular; CEC: carcinoma epidermoide cutáneo; NS: no significativo.

Tabla 9 Regresión logística binaria aplicada a las características fenotípicas (variable dependiente: puntuación ≥ 3)

	p	OR	IC 95%	
			Inferior	Superior
Fototipo				
I-II vs. III-V	< 0,001	4,12	2,78	6,12
Color del pelo				
Claro vs. oscuro	< 0,001	3,77	2,48	5,73
Número de nevos				
< 20	0,003	Ref.		
20-50	NS	1,16	0,67	1,99
51-100	0,002	2,68	1,43	5,03
> 100	0,015	2,78	1,22	6,30
Nevus atípicos				
Presencia vs. ausencia	0,011	1,74	1,13	2,68
Lentigos solares				
Presencia vs. ausencia	0,001	3,63	1,67	7,89
Efélides en la infancia				
Presencia vs. ausencia	< 0,001	11,94	7,28	19,59

NS: no significativo; Ref.: categoría de referencia.

Tabla 10 Regresión logística binaria aplicada a las características histológicas (variable dependiente: puntuación ≥ 3)

	P	OR	IC 95%	
			Inferior	Superior
Tipo histológico				
LMM	NS	2,21	0,71	6,87
MES	NS	2,56	0,95	6,87
MN	NS	1,80	0,62	5,25
MLA	NS	Ref.		
Nevus asociado al melanoma				
Presencia vs. ausencia	0,006	1,87	1,20	2,92

LMM: melanoma sobre lentigo maligno; MES: melanoma de extensión superficial; MLA: melanoma lentiginoso acral; MN: melanoma nodular; NS: no significativo; Ref.: categoría de referencia.

Tabla 11 Prueba de la U de Mann-Whitney aplicada a la relación de la puntuación de MC1R y el desarrollo de melanomas múltiples

	Puntuación MC1R						Prueba de la U de Mann-Whitney	
	N	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desviación típica	U	p
Melanoma múltiple								
No	1.000	0	4	1,238	1	1,184	18580,5	0,069 (NS)
Sí	44	0	4	1,545	1,5	1,170		

NS: no significativo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento al Biobanco del Instituto Valenciano de Oncología de donde se han obtenido las muestras para el estudio genético.

Bibliografía

- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63:11–30.
- Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A, Stratigos AJ. Melanocortin 1 receptor variants: Functional role and pigmentary associations. *Photochem Photobiol.* 2011;87:978–87.
- Hayward NK. Genetics of melanoma predisposition. *Oncogene.* 2003;22:3053–62.
- Sturm RA. Skin colour and skin cancer-mc1r, the genetic link. *Melanoma Res.* 2002;12:405–16.
- García-Borrón JC, Sánchez-Laorden BL, Jiménez-Cervantes C. Melanocortin-1 receptor structure and functional regulation. Pigment cell research/sponsored by the European Society for Pigment Cell Research and the International Pigment Cell Society. 2005;18:393–410.
- Landi MT, Kanetsky PA, Tsang S, Gold B, Munroe D, Rebbeck T, et al. Mc1r, asip, and DNA repair in sporadic and familial melanoma in a mediterranean population. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:998–1007.
- Scherer D, Kumar R. Genetics of pigmentation in skin cancer—a review. *Mutat Res.* 2010;705:141–53.
- Henri P, Beaumel S, Guezennec A, Poumes C, Stoebner PE, Stasia MJ, et al. Mc1r expression in haca2 keratinocytes inhibits UVA-induced ROS production via NADPH oxidase- and cAMP-dependent mechanisms. *J Cell Physiol.* 2012;227:2578–85.
- Chung H, Lee JH, Jeong D, Han IO, Oh ES. Melanocortin 1 receptor regulates melanoma cell migration by controlling syndecan-2 expression. *J Biol Chem.* 2012;287:19326–35.
- King R, Weilbaeher KN, McGill G, Cooley E, Mihm M, Fisher DE. Microphthalmia transcription factor. A sensitive and specific melanocyte marker for melanomadiagnosis. *Am J Pathol.* 1999;155:731–8.
- Salti GI, Manougian T, Farolan M, Shilkaitis A, Majumdar D, Das Gupta TK. Microphthalmia transcription factor: A new prognostic marker in intermediate-thickness cutaneous malignant melanoma. *Cancer Res.* 2000;60:5012–6.
- Koyanagi K, O'Day SJ, Gonzalez R, Lewis K, Robinson WA, Amatruda TT, et al. Microphthalmia transcription factor as a molecular marker for circulating tumor cell detection in blood of melanoma patients. *Clin Cancer Res.* 2006;12:1137–43.
- Davies JR, Randerson-Moor J, Kukulizch K, Harland M, Kumar R, Madhusudan S, et al. Inherited variants in the mc1r gene and survival from cutaneous melanoma: A BioGenoMEL study. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012;25:384–94.
- Duffy DL, Box NF, Chen W, Palmer JS, Montgomery GW, James MR, et al. Interactive effects of mc1r and oca2 on melanoma risk phenotypes. *Hum Mol Genet.* 2004;13:447–61.
- Nagore E, Botella-Estrada R, Requena C, Serra-Guillen C, Martorell A, Hueso L, et al. Clinical and epidemiologic profile of melanoma patients according to sun exposure of the tumor site. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:205–11.
- Beaumont KA, Liu YY, Sturm RA. The melanocortin-1 receptor gene polymorphism and association with human skin cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2009;88:85–153.
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer.* 2005;41:28–44.
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer.* 2005;41:45–60.
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer.* 2005;41:2040–59.
- Tucker MA, Goldstein AM. Melanoma etiology: Where are we? *Oncogene.* 2003;22:3042–52.
- Aviles JA, Lazaro P, Fernandez LP, Benitez J, Ibarrola-Villava M, Ribas G. Phenotypic and histologic characteristics of cutaneous melanoma in patients with melanocortin-1 receptor polymorphisms. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:44–50.
- Beaumont KA, Newton RA, Smit DJ, Leonard JH, Stow JL, Sturm RA. Altered cell surface expression of human mc1r variant receptor alleles associated with red hair and skin cancer risk. *Hum Mol Genet.* 2005;14:2145–54.
- Beaumont KA, Shekar SN, Newton RA, James MR, Stow JL, Duffy DL, et al. Receptor function, dominant negative activity and phenotype correlations for mc1r variant alleles. *Hum Mol Genet.* 2007;16:2249–60.
- Fernandez L, Milne R, Bravo J, Lopez J, Aviles J, Longo M, et al. Mc1r: Three novel variants identified in a malignant melanoma association study in the Spanish population. *Carcinogenesis.* 2007;28:1659–64.
- Aviles JA, Lazaro P, Lecona M. Epidemiology and survival of cutaneous melanoma in Spain: A report of 552 cases (1994–2003)]. *Rev Clin Esp.* 2006;206:319–25.
- Gerstenblith MR, Goldstein AM, Fargnoli MC, Peris K, Landi MT. Comprehensive evaluation of allele frequency differences of mc1r variants across populations. *Human Mutat.* 2007;28:495–505.
- Scherer D, Nagore E, Bermejo JL, Figl A, Botella-Estrada R, Thirumaran RK, et al. Melanocortin receptor 1 variants and melanoma risk: A study of 2 European populations. *Int J Cancer.* 2009;125:1868–75.

28. Kanetsky PA, Panossian S, Elder DE, Guerry D, Ming ME, Schuchter L, et al. Does mc1r genotype convey information about melanoma risk beyond risk phenotypes? *Cancer*. 2010;116:2416–28.
29. Demenais F, Mohamdi H, Chaudru V, Goldstein AM, Newton Bishop JA, Bishop DT, et al. Association of mc1r variants and host phenotypes with melanoma risk in cdkn2a mutation carriers: A genomel study. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:1568–83.
30. Aviles JA, Lazaro P: . Genetic predisposition in cutaneous melanoma. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:229–40.