

# Melanoma cutáneo

Alberto de la Fuente-García y Jorge Ocampo-Candiani\*

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario "José E. González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

Recibido en su versión modificada: 29 de enero de 2010

Aceptado: 3 de febrero de 2010

## RESUMEN

*El melanoma cutáneo es el tumor más maligno de la piel y tiene una gran capacidad para producir metástasis. Desde hace 50 años su incidencia ha aumentando considerablemente en el mundo, incluyendo México. Aun cuando se conocen algunos factores de riesgo, el diagnóstico y tratamiento temprano son las únicas estrategias que han demostrado mejorar el pronóstico de quienes lo padecen, siendo su manejo todo un reto. En este artículo se presenta una revisión y actualización del melanoma cutáneo, su epidemiología, etiología, los factores de riesgo asociados, la clasificación, los criterios diagnósticos, importancia del ganglio centinela, manejo, tratamiento y prevención.*

### Palabras clave:

*Melanoma cutáneo, ganglio centinela*

## SUMMARY

*Cutaneous melanoma is the most malignant skin tumor with great potential to develop metastases. For 50 years, its incidence has greatly increased worldwide, including Mexico. Although some risk factors are known, early diagnosis and treatment are still the only strategies that have shown to improve prognosis. Management of cutaneous melanoma is still a challenge. In this article we present a review and update of cutaneous melanoma, its epidemiology, etiology, risk factors, classification, diagnosis criteria, relevance of the sentinel node, management, treatment, and prevention.*

### Key words:

*Cutaneous melanoma, sentinel node*

## Introducción

El melanoma es un tumor derivado de la proliferación de melanocitos atípicos, con o sin la capacidad de producir pigmento, caracterizado por su gran capacidad de metástasis.<sup>1,2</sup> Produce una neoformación cutánea pigmentada, plana o exofítica, curable durante la etapa inicial pero que sin tratamiento es de rápido avance, pudiendo provocar metástasis linfáticas y hematógenas que provocan alta mortalidad.<sup>3</sup>

## Epidemiología

El melanoma cutáneo es la neoplasia más maligna de la piel.<sup>4</sup> La incidencia es muy alta en Estados Unidos y Australia, donde ha aumentado en 75 % a partir de 1973.<sup>3</sup> De acuerdo con las estadísticas de *The National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), en Estados Unidos se ha documentado aumento de 619 % de 1950 a 2000.<sup>5</sup> En América Latina no existen estadísticas fidedignas y las estimaciones de la *International Agency for Research on*

*Cancer* muestran una variabilidad que va de 0/100 mil habitantes en Belice, 2/100 mil habitantes en México, hasta 7.6/100 mil habitantes en Uruguay.<sup>1</sup> En Estados Unidos, el riesgo durante toda la vida de desarrollar melanoma fue uno de 1500 en el año de 1935, en 1992 de uno en 105, en 2002 de uno en 75, y se calcula que para el 2010 será de uno en 50.<sup>4</sup>

En México ocupa el tercer lugar entre los cánceres de la piel, con 14.1 %.<sup>3</sup> Según las estadísticas del Instituto Nacional de Cancerología ha aumentado hasta 500 % en los últimos años,<sup>6</sup> y de acuerdo con un estudio retrospectivo basado en los datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, la incidencia global de melanoma calculada fue de 1.01/100 mil habitantes.<sup>7</sup> Según la estadística más reciente de nuestro Servicio de Dermatología, desde 2003 se han identificado entre dos y cuatro casos nuevos por año. Afecta a todas las razas, pero es más frecuente en caucásicos,<sup>3</sup> en quienes la incidencia se ha triplicado en los últimos 40 años.<sup>4</sup> Afecta a los dos sexos; se manifiesta más entre los 20 y 60 años de edad.<sup>3</sup> Es una de las neoplasias más comunes de adultos jóvenes<sup>4</sup> y es más frecuente en mujeres de 25 a 29 años.<sup>8</sup> En los varones se presenta con mayor frecuencia en tronco y en las mujeres en extremidades

\*Correspondencia solicitud de sobretiros: Jorge Ocampo-Candiani. Servicio de Dermatología, Hospital Universitario "José E. González", Universidad Autónoma de Nuevo León. Av. Francisco I. Madero Poniente y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras, Centro, 64460 Monterrey, Nuevo León, México. Tel.: (81) 8348 1465. Fax: (81) 8348 4407. Correo electrónico: jocampo2000@yahoo.com.mx; delafuentealberto@hotmail.com

inferiores.<sup>2</sup> Los hombres tienen mayor mortalidad en comparación con las mujeres debido a que desarrollan melanomas en localizaciones de peor pronóstico y en etapas más avanzadas, menor conocimiento de las medidas preventivas y menor respuesta a las estrategias públicas de educación para la salud.

## Factores de riesgo

a) *Historia de melanoma (familiar o personal)*: cerca de 10 % de los melanomas se desarrolla en un contexto de historia familiar; 50 % de los melanomas se origina *de novo*, sin embargo, las lesiones que se pueden considerar precursoras de melanoma son:

1. Nevos melanocíticos congénitos gigantes (más de 20 cm), con un riesgo de 5 %.
2. Nevos displásicos (adquiridos), en áreas expuestas y microscópicamente con atipias celulares. Se manifiestan más en la raza blanca y en la pubertad; tienen un riesgo de 6 % de evolucionar a melanoma.
3. Nevos melanocíticos adquiridos.

Los antecedentes familiares o personales de melanoma de nevos displásicos y de más de 75 nevos melanocíticos adquiridos confieren un riesgo relativo de 35 y constituyen los factores de mayor riesgo.

b) *Exposición solar y radiación UV*: el aumento en la exposición solar y la alteración de la parte alta de la atmósfera por la contaminación han producido aumento en la radiación. Las personas que no se broncean adecuadamente, que desarrollan quemaduras solares muy fácilmente o con antecedentes de quemaduras solares múltiples o severas, tienen un riesgo dos a tres veces mayor. La exposición solar intermitente se ha asociado con mayor riesgo,<sup>8</sup> en particular durante la niñez.<sup>3</sup> Se ha postulado que la luz solar causa inmunosupresión cutánea. El incremento en la exposición a la radiación ultravioleta es considerado un factor que ha contribuido al incremento en la incidencia de melanoma, principalmente las quemaduras solares por UVB (290-320 nm). También existe mayor incidencia en personas expuestas a UVA (320-400 nm).

c) *Efectividad de protectores solares*: los filtros solares bloquean UVB pero son menos efectivos para bloquear UVA, que constituyen cerca de 95 % de la energía ultravioleta del espectro solar. Los protectores solares inhiben la adaptación de la piel a la luz solar, por lo tanto su uso puede producir exposición excesiva de la piel a UVA. Datos de laboratorio demuestran que el melanoma es producido por UVA, por lo que los bloqueadores UVB pueden ser ineficaces. Los sombreros, ropa protectora y evitar baños de sol son mucho más eficaces que los bloqueadores químicos. Los protectores solares que contienen óxido de zinc o dióxido de titanio reflejan la luz solar, por lo que son referidos preferentemente como protectores o pantallas físicas. Estos

compuestos bloquean efectivamente UVA.<sup>8</sup> Dentro de estos también se encuentran la avobenzona (Parsol, 1789), el ácido sulfónico de tereftalideno-dicamfor (Mexoryl SX), trisiloxano drometriazol (Mexoryl XL), oxibenzofenona, tetrametilbutilfenol metileno-bis-benzotriazolil (Tinabsorb M) y el bis-etil-hexiloxifenol metoxifenol triazina (Tinosorb S).<sup>9</sup>

d) *Piel clara (fototipos I y II de Fitzpatrick)*: la raza blanca tiene un aumento de 10 veces la incidencia comparada con la raza negra, y siete veces comparada con la indígena y criolla de América Latina.<sup>2</sup> El cabello rojizo, ojos claros, las efélides y otros marcadores de daño solar aumentan el riesgo hasta tres veces.<sup>10</sup>

## Etiología

La etiología y patogenia son inciertas. Algunos estudios epidemiológicos han demostrado el papel que desempeña la predisposición genética y la exposición a la luz solar.<sup>4</sup> En el modelo Clark, el primer cambio fenotípico en los melanocitos es el desarrollo de nevos benignos, los cuales se hallan compuestos de melanocitos névicos. El control del crecimiento de estas células a pesar de ser alterado es limitado, por lo que raramente los nevos progresan a cáncer. La falta de progresión probablemente se deba a senescencia celular inducida por oncogenes. Molecularmente, la activación anormal de la vía de la proteincinasa activada por mitógeno (MAPK, también llamada ERK) estimula el crecimiento del melanoma. La activación de esta vía es el resultado de mutaciones somáticas en el N-RAS, que en 15 % se ha asociado a melanoma, o en el BRAF, que en 50 % se ha asociado a melanoma. Estas mutaciones causan la activación constitutiva de la cinasa serina-treonina en la vía ERK-MAPK.

Se ha observado *in vitro* que la depleción de BRAF y N-RAS de las células con melanoma suprime su crecimiento.<sup>11</sup> Por otra parte, se ha estimado que la frecuencia del melanoma familiar es de 8 a 12 %; se ha reconocido un antígeno común del melanoma en relación con HLA-1.<sup>3</sup> El principal gen involucrado en el desarrollo del melanoma se encuentra en 9p21. Este gen conocido como CDK2NA codifica dos genes que se comportan como reguladores negativos del ciclo celular<sup>4</sup> que codifican las proteínas p16<sup>3</sup> y p19,<sup>11</sup> inhibidoras de las cinasas.<sup>3</sup> Las mutaciones en este gen permiten que las células superen el paso de revisión en G1/S, resultando en la proliferación y crecimiento anárquico de las mismas. Las mutaciones en CDKN2A se encuentran en 20 a 40 % de las familias con susceptibilidad al melanoma.<sup>12</sup> Se han descrito mutaciones en el gen INK4A en 8 % de los pacientes con melanomas primarios múltiples.<sup>13</sup> Algunas familias también presentan mutaciones en la proteína cinasa 4 (CDK4), compañera de unión de p16 (CDKN2A). Otros genes implicados en casos esporádicos incluyen mutaciones en N-RAS, BRAF y PTEN/MMAC1. Por otra parte, las variaciones en el receptor de melanocortina 1 (MC1R) se han asociado con melanoma y cáncer de piel no melanoma en europeos.<sup>1</sup>

## Fases de crecimiento

Una vez que los melanocitos se tornan neoplásicos pueden migrar fuera de su posición original: la capa basal de la epidermis.<sup>8</sup> La *fase de crecimiento radial* se refiere al patrón de crecimiento horizontal, intraepidérmico, preinvasor o mínimamente invasor. La *fase de crecimiento vertical* se refiere al patrón de crecimiento dérmico, así como hacia la vasculatura vecina que pueda funcionar para producir metástasis.<sup>4</sup> Las células poco diferenciadas no respetan límites, no presentan afinidad por la epidermis, además de crecer tanto horizontal como verticalmente, generando nódulos o tumoraciones.<sup>8</sup>

## Clasificación

- a) *Melanoma in situ*: el término es empleado cuando las células del melanoma están confinadas a la epidermis (fase de crecimiento radial), por encima de la membrana basal, cuando presentan atipia melanocítica basilar e hiperplasia, y cuya distribución sigue una alineación unicelular sobre la basal o a través de toda la epidermis. Todo melanoma inicia como lesión *in situ*, pero el melanoma *in situ* es clínicamente diagnosticable solo cuando la fase de crecimiento radial es suficientemente visible para ser identificada. Estas lesiones son planas o con una elevación apenas perceptible, con bordes irregulares y una marcada variación de colores. No se presentan tonos azulados ni grises, ya que no afectan la dermis.
- b) *Melanoma léntigo maligno*: es el menos común de los tres principales tipos de melanoma en blancos.<sup>4</sup> Representa aproximadamente 5 %.<sup>2</sup> En nuestra casuística también es poco común (9 %). Está claramente relacionado con la exposición solar crónica.<sup>2</sup> Es el menos agresivo de los melanomas,<sup>3</sup> con una evolución larga antes de presentar crecimiento vertical y metástasis.<sup>2</sup> La incidencia es igual en hombres y mujeres, afectando principalmente a fototipos I a III de Fitzpatrick, siendo raro en personas de color. Se presenta como una mácula uniforme de 3 cm o más. Tiende a ser bien definida, en algunas áreas con bordes borrosos e

irregulares, con escotaduras de apariencia geográfica. El cambio clínico que indica la transición de léntigo maligno a melanoma léntigo maligno es la aparición de tonalidades con variaciones rojizas, blancas o azules, así como pápulas o nódulos (figura 1).

- c) *Melanoma de extensión superficial*: representa 70 % de los melanomas en personas blancas y es el más común en este tipo de población, en tanto que en los de piel de color constituye solo 2 %.<sup>4</sup> Aun cuando en México representa 7 a 20 %, en nuestra consulta representa la variedad más común, con 36 %. Mantiene un crecimiento horizontal por un tiempo variable antes de volverse invasivo.<sup>2</sup> Se presenta entre los 30 a 50 años de edad, con una incidencia ligeramente mayor en mujeres.<sup>4</sup> Aparece principalmente en espalda (ambos sexos) o en piernas (mujeres).<sup>8</sup> Una lesión pigmentada preexistente presenta cambios en la coloración, forma o diámetro. Inicialmente se manifiesta como una mancha plana de 5 a 25 mm, asimétrica, ovalada, de bordes irregulares y con indentaciones. La pigmentación puede ser café, café oscura o negra, con una mezcla de tonalidades rojas, azules, blancas (signo de la bandera tricolor) y grises. El color blanco indica áreas en regresión (figura 2). Al iniciarse la fase vertical comienzan a desarrollarse pápulas y nódulos, con erosiones y ulceraciones superficiales.<sup>4</sup>
- d) *Melanoma nodular*: es la forma más agresiva,<sup>3</sup> ya que presenta crecimiento vertical desde un inicio.<sup>2</sup> Ocupa el segundo lugar en frecuencia,<sup>4</sup> representa 10 a 20 % de todos los melanomas, ocurre entre el quinto y sexto decenio de la vida.<sup>3</sup> Aparece en todas las razas, con una frecuencia en Japón ocho veces mayor (27 %) que el melanoma de extensión superficial (3 %).<sup>4</sup> Es el tipo más frecuente en la población mexicana. Lo observamos en 35 % de los casos; en dos grupos de pacientes del Instituto Nacional de Cancerología correspondió a 63 y 49.2 % respectivamente.<sup>14</sup> Esto difiere de nuestra experiencia, ya que en nuestro servicio ocupa el segundo, representando 23 %. Su incidencia es mayor en hombres que en mujeres (2:1) y puede aparecer en cualquier parte del cuerpo,<sup>8</sup> principalmente en espalda (hombres) y piernas (mujeres). La mayoría de las veces aparece *de novo*. Evoluciona en pocos meses como un nódulo



Figura 1. Melanoma léntigo maligno localizado en espalda.

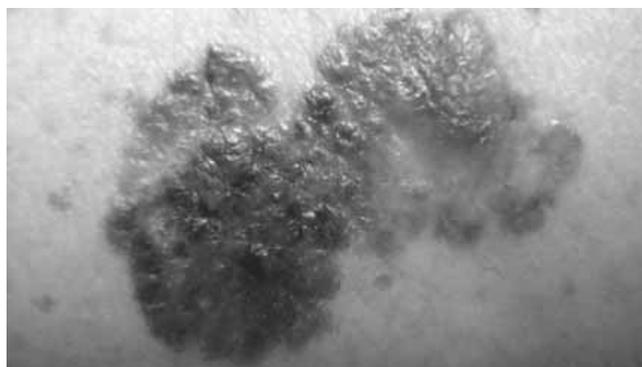


Figura 2. Melanoma de extensión superficial con áreas de regresión en espalda.

elevado, duro, con aspecto de zarzamora, ulcerado o engrosado, que puede tornarse polipoide. Puede pasar por coloraciones azuladas, negras o grises, y en raras ocasiones pueden ser rosa con un halo periférico hiperpigmentado, con un tamaño de 1 a 3 cm, de forma redonda y bordes bien delimitados. Generalmente son positivas las tinciones inmunohistoquímicas para proteínas S-100 y HMB-45. Es útil la serología en este tipo de tumores, ya que los niveles de S-100 beta, actividad inhibitoria de melanoma, S-cisteinildopa y deshidrogenasa láctica son marcadores de actividad tumoral. La deshidrogenasa láctica es el único marcador estadísticamente significativo en la enfermedad progresiva (figura 3).<sup>4</sup>

- e) *Melanoma acral lentiginoso*: se observa más a menudo en personas de raza negra y mestizos,<sup>3</sup> en quienes predomina el componente de extensión radial. La localización más frecuente es en palmas, plantas y subungueal,<sup>2</sup> especialmente del pulgar y primer ortejo,<sup>14</sup> mucosas y pene.<sup>2</sup> En estas razas constituye 50 a 70 % de los melanomas.<sup>4</sup> En México representa 24 a 31 %, mientras que 8 % en la literatura mundial.<sup>1</sup> Esta estadística va acorde con la de nuestro servicio, donde también ocupa 23 %. Se observa en personas de más de 60 años, con mayor frecuencia en hombres que en mujeres (3:1). Se manifiesta como una mácula con discreta elevación que en la fase vertical desarrolla pápulas y nódulos. Puede tener una gran variedad de colores, con bordes irregulares. En la localización subungueal se presenta como una mácula en la matriz ungueal que va extendiéndose hasta involucrar todo el lecho y base ungueal. Cuando se inicia la fase vertical aparecen pápulas, nódulos y destrucción de la uñas. Puede haber hiperpigmentación café oscura en toda la uña y piel adyacente,<sup>4</sup> denominándose signo de Hutchinson (figura 4).<sup>14</sup>
- f) *Melanoma de mucosas*: tumor muy raro<sup>4</sup> que constituye 3 a 7 % de los melanomas en la mujer,<sup>15</sup> y menos de 4 % de todos los melanomas.<sup>16</sup> En nuestro servicio también es raro, representando solo 4 %. Predomina en paladar, mucosa gingival<sup>3</sup> y nasal (43 %), así como en vagina y vulva (45 %).<sup>4</sup> La localización más frecuente es en labios menores (80 %).<sup>15</sup> Es de comportamiento agresivo, ya que más de 85 % es invasivo al momento del diagnóstico.<sup>16</sup>
- g) *Melanoma desmoplásico*: es un tumor raro que aparece en mayores de 55 años y que afecta con mayor frecuen-

cia a mujeres. También se pueden encontrar melanomas con neurotropismo sin desmoplasia importante, siendo esta variante poco común.<sup>17</sup> Se presenta como una placa de bordes mal definidos o como un nódulo sin pigmento, principalmente en cabeza y cuello. Característicamente surge en el contexto de un léntigo maligno. Está compuesto por melanocitos malignos fusiformes que semejan fibroblastos asociados con reacción fibrosa. Con frecuencia se observa neurotropismo, infiltrado linfocitario y depósitos de mucina en la dermis.<sup>18</sup>

Otro tipo de melanoma con baja frecuencia es el *melanoma amelanico*, sin embargo, el diagnóstico es más difícil por la ausencia de pigmento. Ocurre con mayor frecuencia en extremidades.<sup>1</sup> En nuestro servicio representa 4 %. Casi siempre es un tumor de color rosado y de mal pronóstico. En 1 a 15 %, el melanoma primario está oculto y solamente se observan las metástasis (figura 5).<sup>3</sup>

## Diagnóstico

El diagnóstico de melanoma se sospecha por clínica, con ayuda de la dermatoscopia y otros métodos no invasivos, pero se confirma con la histopatología.<sup>1</sup> En la década de 1980 se introdujo la regla clínica del ABCD (A = asimetría, B = bordes irregulares, C = color irregular y D = diámetro mayor de 5 mm). Posteriormente un quinto criterio conocido como E (elevación) fue introducido para describir los cambios morfológicos de las lesiones a través del tiempo (regla ABCDE). Otro algoritmo es el de Glasgow, que consta de siete puntos básicos divididos en tres criterios mayores y cuatro menores. Los criterios mayores son cambios en el tamaño, forma irregular y color. Los criterios menores son diámetro mayor de 7 mm, inflamación, sangrado o piel eccematosa, y prurito moderado o alteración de la sensibilidad. En adultos, una lesión pigmentada con uno de los criterios mayores es considerada para ser reseca, mientras que la reunión de criterios menores ayuda a aumentar la sospecha clínica,<sup>19</sup> sin embargo, no resulta fiable en los casos de melanomas en etapas iniciales, nodulares, amelanicos ni subungueales.

En un estudio que evaluó los criterios del ABCDE y la escala de siete puntos, todos los melanomas (n = 65) fueron detectados al utilizar la escala de siete puntos y todos tuvieron por lo menos uno de los tres criterios mayores



Figura 3. Melanoma nodular localizado en muslo.



Figura 4. Melanoma acral localizado en planta.

definidos en esta escala.<sup>20</sup> Cinco (7.7 %) de los melanomas no fueron identificados al utilizar los criterios del ABCDE.<sup>21</sup> Se sabe que la certeza diagnóstica con el examen clínico es de aproximadamente 60 %<sup>1</sup> y de 85 % cuando lo efectúan dermatólogos expertos.<sup>14</sup>

La epiluminiscencia es un procedimiento no invasivo diseñado para mejorar la sensibilidad diagnóstica; el dermatoscopio es la versión más práctica y accesible para realizar este procedimiento. La dermatoscopia ha aumentado la capacidad de diagnosticar lesiones pigmentadas en 10 a 20 %.<sup>10</sup> Tiene una sensibilidad de 60 a 95 % dependiendo del grado de experiencia del examinador, de la dificultad diagnóstica de la lesión y de los criterios dermatoscópicos.<sup>1</sup> Existe una lista de siete puntos por examinar en la totalidad de la lesión, en la cual se obtiene una calificación dermatoscópica basada en tres criterios mayores (red atípica de pigmento, velo azul-grisáceo y patrón vascular atípico) y cuatro menores (patrón en rayas irregulares, pigmentación irregular, puntos o glóbulos irregulares y regresión). Se le otorga una calificación de dos a cada uno de los criterios mayores y de uno a cada uno de los menores. Una calificación igual o mayor a tres es sugestiva de melanoma. Para que se pueda realizar el diagnóstico dermatoscópico se requiere la identificación de por lo menos un criterio mayor y uno menor, o de tres menores.<sup>8</sup> Entre los patrones dermatoscópicos, la presencia de una red de pigmento irregular es la que tiene mayor sensibilidad para el diagnóstico (23.8 %) (figura 6).<sup>22</sup> Cabe hacer énfasis en que estos criterios solo sirven como guía, ya que en toda lesión con una calificación sospechosa debe realizarse una biopsia.<sup>8</sup>

La biopsia escisional con un margen de 1 a 2 mm, orientada por el examen clínico y dermatoscópico y en algunos casos con ayuda de luz de Wood para una mejor delimitación, es el procedimiento más recomendado para la extirpación de las lesiones pigmentadas menores a 2 cm. Antes de realizar la biopsia, el clínico debe examinar los ganglios regionales, ya que de tratarse de un melanoma, la inflamación reactiva de los ganglios puede resultar en falsos positivos. La biopsia debe orientarse en el sentido del drenaje linfático, y en lo posible seguir las líneas de tensión de la piel. Se prefiere el cierre primario y evitar colgajos para poder identificar recurrencias o lecho tumoral en las siguientes intervenciones. La biopsia incisional se puede llevar a cabo en



Figura 5. Melanoma amelanítico localizado en tercer pulpejo.

lesiones grandes sospechosas y en zonas cosméticamente problemáticas. La muestra se debe tomar de la zona más pigmentada o de la región más elevada. En la actualidad se ha demostrado que la biopsia incisional no aumenta el riesgo de extensión local o recurrencia del melanoma, pero sí de errores diagnósticos en caso de no ser tomada del sitio adecuado.<sup>1</sup>

El grosor tumoral, conocido como la profundidad de Breslow, es el determinante histológico más importante para el pronóstico. Se mide en milímetros la parte tumoral de mayor profundidad desde la porción más superficial del estrato granuloso de la epidermis hasta la parte más profunda del tumor, informándose en milímetros. La segunda determinante más importante en cuanto a pronóstico es la ulceración, la cual se define como la pérdida de la epidermis en el melanoma. El nivel de Clark mide la invasión anatómica del tumor, informándose la profundidad tumoral según la región anatómica afectada (1, *in situ*; 2, dermis papilar; 3, interfase retículo papilar; 4, dermis reticular; 5, tejido celular subcutáneo). El nivel de Clark parece influir en el pronóstico solo en melanomas menores de 1 mm de profundidad.<sup>8</sup>

## Estadificación

En 2002, *American Joint Committee on Cancer* desarrolló un sistema TNM de estadificación del melanoma. De acuerdo con éste, la profundidad en milímetros (Breslow) y la ulceración son los principales determinantes pronósticos en los melanomas localizados (estadios I y II), el número de metástasis ganglionares, la carga tumoral y la ulceración son los predictores más potentes de la supervivencia de pacientes en estadio III, y el sitio anatómico de las metástasis a distancia son el factor pronóstico más significativo en pacientes en estadio IV (cuadros I y II).<sup>23</sup>

## Abordaje y tratamiento

La escisión local amplia es el tratamiento de elección para el melanoma primario.<sup>5</sup> Durante la última década ha existido

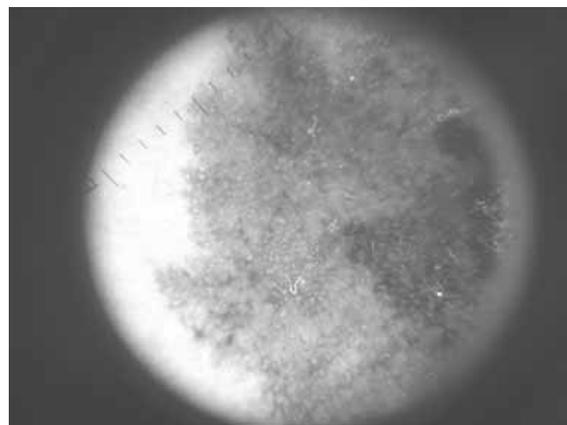


Figura 6. Red irregular de pigmento con distinta tonalidad a la dermatoscopia.

una tendencia a disminuir el margen para la escisión del melanoma primario, basándose en estudios controlados que no muestran diferencias en el pronóstico de los pacientes con melanomas extirpados con márgenes de 4 cm o más respecto a los que fueron extirpados con margen de 2 cm.<sup>23</sup> En general, para lesiones *in situ* se recomienda un margen de 0.5 cm, aquellas con Breslow menor de 2 mm un margen de 1 cm, aquellas con Breslow mayor de 2 mm un margen de al menos 2 cm y en aquellas lesiones menores de 4 mm un margen de 2 cm.<sup>1</sup> En nuestra experiencia, los márgenes de no más 2 cm también son los más recomendados para lesiones con Breslow igual o mayor a 2 mm.

La cirugía de Mohs es una técnica quirúrgica especializada para el tratamiento de cáncer de piel, que permite el control microscópico preciso de los márgenes utilizando secciones horizontales congeladas, ofreciendo índices de curación superiores a otras opciones.<sup>24</sup> La escisión con márgenes de 5 mm en ocasiones es inadecuada para los melanomas *in situ* en piel fotodañada, donde el antecedente de hiperplasia melanocítica oscurece los verdaderos bordes de la lesión, tanto clínicos como histológicos. Los márgenes de 5 mm ofrecen tasas de

**Cuadro I. Clasificación TNM del melanoma de acuerdo con American Joint Committee on Cancer 2002.**<sup>23</sup>

| T   | Profundidad  | Tumor  |
|-----|--|--|
| Tx  | Tumor primario no valorable  |  |
| Tis | Melanoma <i>in situ</i>  |  |
| T1  | 1.0 mm   | a: sin ulceración y nivel II/III<br>b: con ulceración o nivel IV/V   |
| T2  | 1.01-2.0 mm  | a: sin ulceración<br>b: con ulceración   |
| T3  | 2.01-4.0 mm  | a: sin ulceración<br>b: con ulceración   |
| T4  | > 4 mm   | a: sin ulceración<br>b: con ulceración   |
|     | Número ganglios  | Masa tumoral ganglionar  |
| N1  | 1  | a: micrometástasis<br>b: macrometástasis   |
| N2  | 2 a 3  | a: micrometástasis<br>b: macrometástasis<br>c: metástasis en tránsito o satelitosis sin ganglios positivos |
| N3  | 4 o más metástasis en tránsito o satelitosis con metástasis ganglionares | a: micrometástasis<br>b: macrometástasis   |
|     | Sitio  | LDH Sérica   |
| M1a | Piel, subcutis o ganglionar a distancia pulmonar                         | Normal   |
| M1b | Cualquier otra metástasis visceral                                       | Normal   |
| M1c | Cualquier metástasis a distancia   | Elevada  |

curación entre 80 a 94 %, mientras que la cirugía de Mohs provee de mayor tasa de curación, con recidivas a los tres a cinco años de 1 %.<sup>25</sup> A pesar de ello y a los pocos estudios, en nuestro servicio no realizamos ni recomendamos la cirugía de Mohs para melanomas *in situ* (cuadro III).<sup>4</sup>

Cuando se palpen adenopatías o en los pacientes de difícil exploración, se sugiere el uso de ecografía. Si resulta sospechosa se recomienda la punción citológica.<sup>26</sup> El ultrasonido de los ganglios linfáticos puede aumentar la sensibilidad de 85.4 % a 99.1 % en el diagnóstico de metástasis ganglionares.<sup>27</sup>

## Ganglio centinela

Con el mapeo linfático del ganglio centinela (primer grupo de ganglios que reciben el drenaje aferente del tumor primario) se realiza un procedimiento mínimamente invasivo para identificar a pacientes con enfermedad ganglionar microscópica que puedan beneficiarse de la resección ganglionar terapéutica temprana. Se requiere la utilización de medicina nuclear, cirugía general y anatomía patológica. Las razones para identificar el ganglio centinela son la estadificación y poder dar un pronóstico, así como reseca de manera terapéutica y temprana los ganglios afectados, la identificación de pacientes que puedan entrar a un protocolo terapéutico y la consideración de la terapia coadyuvante.<sup>28</sup> El estado de los ganglios linfáticos en el estudio patológico es el factor pronóstico más importante en los pacientes con melanoma.<sup>26</sup> En manos expertas, el ganglio centinela puede identificarse en más de 95 %.<sup>5</sup> Actualmente, la biopsia del ganglio centinela se considera apropiada para los pacientes sin ganglios palpables y para aquellos con tumores de grosor igual o superior a 1 mm, ulcerados, con nivel de Clark IV-V, datos de regresión, biopsia por rasurado e incongruencia clínica con el Breslow informado.<sup>1</sup> Los marcadores inmunohistoquímicos para melanoma S-100 (altamente sensible pero poco específica) y HMB-45 (más específico pero negativo en los melanomas de células fusiformes) aunados a marcadores de diferenciación melanocítica (Melan A/MAET1, MITF y tirosinasa) y de proliferación celular (Ki-67), se utilizan para el diagnóstico de melanoma metastásico, aumentando la sensibilidad y especificidad del estudio histopatológico de los ganglios regionales hasta en 44 %.<sup>26</sup>

Los pacientes con ganglio centinela positivo deben someterse a linfadenectomía regional completa, ya que aproximadamente 16 % presentará ganglios linfáticos positivos adicionales en dicha zona.<sup>29</sup> Los ganglios linfáticos regionales son el primer sitio de metástasis en 60 a 70 % de los pacientes con melanoma clínicamente localizado. Los niveles séricos de proteína S-100 y deshidrogenasa láctica sirven como marcadores de carga tumoral en pacientes con enfermedad avanzada.<sup>10</sup>

Para la identificación del ganglio centinela se utilizan varios métodos: la linfocintigrafía, la aplicación de azul de metileno y la detección mediante rayos gamma (gamma cámara). El uso combinado de estas tres técnicas puede alcanzar una sensibilidad cercana a 100 %. Con azul de

**Cuadro II. Estadificación del melanoma de acuerdo con American Joint Committee on Cancer 2002.<sup>23</sup>**

| Estadio | Estadificación clínica |             |    | Estadificación patológica |             |    |
|---------|------------------------|-------------|----|---------------------------|-------------|----|
|         | T                      | N           | M  | T                         | N           | M  |
| 0       | Tis                    | N0          | M0 | Tis                       | N0          | M0 |
| IA      | T1a                    | N0          | M0 | T1a                       | N0          | M0 |
| IB      | T1b                    | N0          | M0 | T1b                       | N0          | M0 |
|         | T2a                    | N0          | M0 | T2a                       | N0          | M0 |
| IIA     | T2b                    | N0          | M0 | T2b                       | N0          | M0 |
|         | T3a                    | N0          | M0 | T3a                       | N0          | M0 |
| IIB     | T3b                    | N0          | M0 | T3b                       | N0          | M0 |
|         | T4a                    | N0          | M0 | T4a                       | N0          | M0 |
| IIC     | T4b                    | N0          | M0 | T4b                       | N0          | M0 |
| III     | Cualquier T            | N1          | M0 |                           |             |    |
|         |                        | N2          | M0 |                           |             |    |
|         |                        | N3          | M0 |                           |             |    |
| IIIA    |                        |             |    | T1-4a                     | N1a         | M0 |
| IIIB    |                        |             |    | T1-4a                     | N2a         | M0 |
|         |                        |             |    | T1-4b                     | N1a         | M0 |
| IIIC    |                        |             |    | T1-4b                     | N2a         | M0 |
|         |                        |             |    | T1-4a                     | N1b         | M0 |
|         |                        |             |    | T1-4a                     | N2b         | M0 |
|         |                        |             |    | T1-4a/b                   | N2c         | M0 |
|         |                        |             |    | T1-4b                     | N1b         | M0 |
|         |                        |             |    | T1-4b                     | N2b         | M0 |
| IV      | Cualquier T            | Cualquier N | M1 | Cualquier T               | N3          | M0 |
|         |                        |             |    | Cualquier T               | Cualquier N | M1 |

metileno más tecnecio, la sensibilidad disminuye a 90-95 %, con 5 % de falsos positivos. La linfocintigrafía por sí sola tiene una sensibilidad de 83 % y una especificidad de 93 %, con una tasa de falsos negativos de 7 a 10 %.<sup>30</sup> Por lo tanto, el abordaje combinado con linfogammagrafía preoperatoria, detección intraoperatoria de la radiactividad con sonda gamma y la utilización del colorante azul patente ofrecen la mejor detección del ganglio centinela.<sup>31</sup>

- a) *Linfocintigrafía*: se realiza mediante la aplicación de radioisótopo como el tecnecio-99 en los cuatro cuadrantes de la lesión, posteriormente mediante gammagrafía se identifica el ganglio que capta primero el radioisótopo; este ganglio es llamado ganglio centinela. Luego el paciente es llevado a cirugía donde se reseca dicho ganglio y mediante estudios histopatológicos se buscan metástasis. Se pueden utilizar diferentes radiocoloides junto el tecnecio-99 para la detección del ganglio, como el antimonio sulfuro y la albúmina humana. El radioisótopo ideal es aquel que se mueve rápidamente al ganglio regional luego de la infiltración y se concentra en éste durante un largo periodo. Se ha encontrado que el coloide Tc sulfuro es el que se concentra más tiempo en el ganglio, evitando el fenómeno de *skip* (saltar), en el cual el radiomarcador pasa rápidamente por el primer ganglio centinela y no permite ser detectado por la gammagrafía hasta que se concentra en el siguiente ganglio, dando resultados erróneos en el estudio.<sup>32</sup>
- b) *Azul de metileno*: se lleva a cabo en salas de cirugía mediante la marcación perilesional de cada cuadrante

con azul de metileno, se espera cinco minutos y se realiza la incisión de la cadena ganglionar más cercana, donde se busca el ganglio teñido de azul. Tiene una sensibilidad de 86 %.<sup>30</sup>

- c) *Gammacámara*: se realiza en el transoperatorio. Mediante este instrumento se identifica el ganglio con los niveles más altos del radioisótopo. Múltiples estudios informan depósitos metastásicos en ganglios según el grosor del tumor primario. Así, en tumores menores de 0.8 mm los depósitos son de 1 %, en tumores 0.8 a 1.5 mm de 8 %, en tumores de 1.5 a 4.0 mm de 23 % y en lesiones mayores a 4 mm de 36 %.<sup>5</sup> Existe controversia sobre la realización del procedimiento de identificación del ganglio centinela previo a la extirpación quirúrgica de la lesión, por la probabilidad de alterar el drenaje linfático de la zona, lo que disminuiría la sensibilidad del estudio. Algunas investigaciones han informado que el drenaje linfático no se altera si se deja un margen menor a 2 cm al retirar la lesión primaria, sin movilización de colgajos o alteración del drenaje linfático. En cambio, si se rotan colgajos o se realizan disecciones amplias se puede alterar el drenaje linfático disminuyendo la sensibilidad, particularmente si se trata de un área anatómica que por lo general tiene más de un drenaje linfático, como puede ser la cara o la línea media del tronco.<sup>33</sup>

Todos los ganglios considerados como centinela deben ser analizados bajo hematoxilina-eosina y al menos un marcador inmunohistoquímico (HMB-45, Melan A o proteína S-100).<sup>34</sup>

**Cuadro III. Abordaje del melanoma<sup>4</sup>****I. Biopsia**

- A. Biopsia escisional total con márgenes angostos.
- B. Biopsia incisional o por sacabocado cuando no es posible realizar la biopsia escisional.
- C. Cuando se tome muestra de la lesión: tomarla de la región más elevada o de la más oscura.

**II. Melanoma *in situ***

- A. Escisión con margen de 0.5 cm.

**III. Melanoma léntigo maligno**

- A. Escisión con un margen de 1 cm más allá de la lesión clínicamente visible.
- B. Escisión hasta la fascia o hasta el músculo subyacente.
- C. No se recomienda la escisión nodal a menos que exista adenopatía palpable y sospechosa de tumoración.
- D. Estudio de ganglio centinela en caso de grosor > 1 mm.

**IV. Melanoma de extensión superficial, nodular y acral**

- A. Grosor < 1 mm.
  - Escisión con margen de 1 cm del borde de la lesión.
  - Escisión hasta la fascia o músculo subyacente.
  - No se recomienda la escisión nodal al menos que exista adenopatía palpable y sospechosas de tumoración.
- B. Grosor 1-4 mm
  - Escisión 2 cm desde el borde de la lesión, excepto cara.
  - Escisión hasta la fascia o músculo subyacente.
  - Es recomendable el estudio del ganglio centinela en tumores con grosor > 1 mm.
  - La linfadenectomía se realiza en ganglios centinela con infiltración tumoral.
  - La disección ganglionar terapéutica es recomendable si existe adenopatía clínicamente palpable y sospechosa de tumoración.
  - Si los ganglios regionales son positivos y resecaos completamente, sin evidencia de metástasis a distancia, se debe considerar terapia coadyuvante con INF alfa-2B.

La tomografía por emisión de positrones (PET) con 2-[<sup>18</sup>fluorina]-fluoro-2-deoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>FDG) ha ganado aceptación como herramienta para la detección de melanoma metastático y de seguimiento para efectos terapéuticos. La PET se basa en los cambios metabólicos que pueden evidenciar metástasis tempranas en pacientes con alto riesgo. Estudios recientes han informado una sensibilidad de 78 a 100 % para detectar melanomas metastáticos. Se han identificado hallazgos falsos positivos asociados con respuesta inflamatoria y tumores primarios o metastáticos.<sup>35</sup> Los resultados falsos negativos ante metástasis obvias son raros. Las metástasis de 5 mm o menos pueden no detectarse. Se ha informado que la sensibilidad del PET con FDG para melanoma metastático en ganglios linfáticos depende del volumen tumoral. Puede detectar metástasis en ganglios linfáticos con volúmenes mayores a 80 mm<sup>3</sup>, pero la sensibilidad disminuye rápidamente con valores inferiores.<sup>35,36</sup>

- *Estadio 0 (in situ)*: escisión con márgenes de 0.5 cm.
- *Estadio IA*: escisión con márgenes acorde con el Breslow, con o sin ganglio centinela.
- *Estadio IB y II*: escisión con márgenes acorde con el

Breslow, con o sin ganglio centinela. En caso de Breslow mayor a 4 mm considerar coadyuvancia con IFN alfa o inclusión en protocolo terapéutico.

- *Estadio III (micrometástasis)*: escisión y linfadenectomía o inclusión en protocolo terapéutico. Considerar coadyuvancia con IFN alfa.
- *Estadio III (macrometástasis)*: escisión y linfadenectomía. Considerar inclusión en protocolo terapéutico o coadyuvancia con IFN alfa o radioterapia en caso de IIIC con presencia de múltiples adenopatías o extensión extranodal.
- *Estadio IV*: algunos quimioterapéuticos han demostrado efectividad, tales como la dacarbazina y temozolomida, tanto combinados como en monoterapia.<sup>37</sup> La dacarbazina sigue siendo el estándar de oro, y a su vez el estándar de comparación para nuevos regímenes.<sup>38</sup> Tanto la dacarbazina como la temozolomida presentan una tasa de respuesta aproximada de 10 a 20 %, con una duración de respuesta media de tres a cuatro meses.<sup>37</sup> La IL2 en bolo a dosis altas produce respuestas en aproximadamente 12 a 21 %, con respuesta completa duradera en 6 % y respuesta parcial en 10 %, pero con alta toxicidad.<sup>39</sup> La bioquimioterapia es la combinación de quimioterapia con agentes biológicos. En un estudio inicial institucional en fase II, la combinación CVD (cisplatino, vinblastina, dacarbazina), IFN alfa e IL2, produjo una respuesta general de 64 %, con una tasa de respuesta completa de 21 %.<sup>40</sup>

Si el paciente tiene un número contable de metástasis en tránsito no quirúrgicamente resecables (estadio III), la inyección intralesional con bacilo Calmette-Guérin (BCG),<sup>41</sup> IL2<sup>42</sup> o imiquimod<sup>43</sup> puede ser considerada. Otra opción es la perfusión hipertérmica aislada de una extremidad con melfalan.<sup>44</sup> También se incluye la radioterapia, aunque se reconoce la relativa ineffectividad para controlar la enfermedad regional.<sup>45</sup>

El tratamiento del melanoma en estadio IV depende de si la enfermedad está limitada o diseminada. La resección, de ser posible, aunada a terapia adyuvante, es lo más recomendado para la enfermedad metastásica limitada.<sup>46</sup> Las opciones de primera línea incluyen monoterapia sistémica con dacarbazina, dosis altas de IL2 o temozolomida, dacarbazina o temozolomida combinadas en quimioterapia o bioquimioterapia. La enfermedad diseminada debe tratarse con base en la presencia o ausencia de metástasis cerebrales. Se recomienda el tratamiento de primera elección para los pacientes con enfermedad residual después de la resección incompleta en metástasis limitadas, o para aquellos con enfermedad diseminada sin metástasis cerebrales. Finalmente, para pacientes con metástasis irresecables que persistan a pesar del tratamiento de primera elección, las siguientes opciones son ofrecidas como tratamiento de segunda elección, según las condiciones del paciente:

1. Inclusión en algún protocolo terapéutico.
2. Monoterapia sistémica con dacarbazina, IL2 a dosis alta o temozolomida, dacarbazina o temozolomida en combinación o bioquimioterapia (incluyendo cisplatino y vinblastina con o sin interleucina-2, interferón alfa o el mejor tratamiento de sostén posible).

Para pacientes con metástasis cerebrales, la cirugía o radioterapia debe ser considerada según los síntomas, número de lesiones y su localización. En pacientes sintomáticos, la resección quirúrgica o la radiación de las metástasis puede ser considerada para el manejo paliativo.<sup>43</sup> Otros agentes que se han analizado como monofármacos son el cisplatino y sus derivados, así como los taxanos paclitaxel y docetaxel, con respuestas que oscilan entre 15 y 20 %. Desde el punto de vista hormonal, el único agente ensayado es el tamoxifeno; algunos estudios *in vitro* han informado la presencia de receptores estrogénicos. Puede actuar induciendo la apoptosis e inhibiendo la angiogénesis.<sup>47</sup>

Los métodos que han sido utilizados para la vacunación en melanoma son variados, incluyendo vacunas con péptidos, proteínas, células tumorales, lisados de células tumorales o ADN de tumores. Además, se han incluido algunos adyuvantes como oligonucleótidos de DC o CpG. La mayoría de los estudios con estas vacunas ha tenido un número limitado de pacientes, por lo que es difícil valorar sus resultados. Solo un estudio a gran escala ha comparado el régimen de DTIC con el de la vacuna DC utilizando múltiples péptidos de melanoma como antígenos. Los resultados no mostraron diferencia, concluyendo que las vacunas tienen una actividad por lo menos comparable con la quimioterapia estándar pero sin sus efectos tóxicos.<sup>48</sup>

Es importante resaltar que la deshidrogenasa láctica es un predictor independiente en pacientes en etapa IV, motivo por el cual ha sido incorporada al sistema de estadificación de American Joint Committee Cancer. Aunque no es un marcador sensible para detectar metástasis, su papel como pronóstico es de suma importancia.<sup>49</sup>

La reconstrucción debe ser sujeta a criterio oncológico y del cirujano plástico en forma individual. No hay limitaciones, solo en cuanto a la realización de los colgajos, lo cual debe ser supeditado a la determinación *a priori* del ganglio centinela.<sup>50</sup>

## Seguimiento

Es recomendable el examen de la piel y la vigilancia por lo menos una vez al año. Los médicos deben considerar la educación al paciente para autoexaminarse la piel y ganglios cada mes, así como fotografías comparativas del área afectada. Para pacientes en estadio IA, la historia clínica y el examen físico deben realizarse cada tres a 12 meses según la indicación clínica.<sup>51</sup> Para pacientes en estadio IB-IV deben realizarse la historia clínica y examen físico cada tres a seis meses durante dos años, después cada tres a 12 meses durante tres años, y posteriormente cada año. La radiografía de tórax, niveles de deshidrogenasa láctica sérica y hematocrito pueden practicarse cada seis a 12 meses a conveniencia del médico.<sup>52</sup> Aunque no se considera necesaria la tomografía, ésta puede emplearse para dar seguimiento a los signos y síntomas específicos.<sup>53</sup> La duración del seguimiento es tema de controversia. La mayoría de los pacientes que tendrán recurrencias las manifestarán dentro de los primeros cinco años del tratamiento, aunque éstas también se han presentado de manera tardía hasta después de 10 años.<sup>54</sup>

## Prevención

Existen informes relacionados con los filtros solares y el melanoma. Algunos estudios han encontrado disminución del riesgo de melanoma con el uso de bloqueadores, mientras que otros un incremento. Un metaanálisis demostró poca o ninguna asociación positiva entre el uso de protectores solares y el melanoma. Cabe destacar que en dichos estudios, los filtros evaluados protegían solo contra UVB mientras que los actuales protegen contra UVA y UVB. Si bien la mayoría de estos estudios incluía fototipo y sensibilidad solar, los resultados no fueron estadísticamente ajustados según la sensibilidad al sol de los sujetos estudiados. Tomando en cuenta las debilidades de estos estudios y los resultados del metaanálisis, que no demuestran correlación ente el uso de bloqueadores solares y melanoma, hasta el momento se ha concluido que los filtros solares que absorben predominantemente UVB no previenen el desarrollo de melanoma cutáneo. El uso de filtros modernos ofrece protección amplia (UVA y UVB). A pesar de la controversia, su uso continúa siendo una parte importante de la prevención del melanoma, ya que pueden bloquear mutaciones y prevenir quemaduras solares, factores asociados con melanoma. Algunos estudios más recientes que han sido de seguimiento a corto plazo sugieren que los filtros probablemente reducen el desarrollo de nevos melanocíticos, factor conocido para melanoma.<sup>9</sup>

Las medidas recomendadas para la fotoprotección son:

1. *Evitar exposición solar excesiva*, principalmente la directa entre las 10 y 16 horas.
2. *Protección con vestimenta*, recomendando sombrero de "ala ancha". Las playeras comunes proporcionan FPS de 6.5 cuando están secas. La característica más importante es qué tan "cerrado" es el tejido, más que su tipo. La ropa oscura aporta mayor fotoprotección que los colores claros. La protección ambiental se realiza por medio de filtros o pantallas de acrílico en ventanas de casas o automóviles, lámparas que protegen contra UVA y UVB; no se aconsejan las camas solares ni lámparas bronceadoras. Para hacer un diagnóstico precoz, el médico debe tener un alto grado de sospecha y conocimiento consistente de las características clínicas de los melanomas tempranos, el diagnóstico diferencial de las lesiones pigmentadas, las características de las lesiones precursoras y los factores de riesgo de melanoma.<sup>55</sup>

Es de suma importancia llevar a cabo campañas médicas tanto de educación para la protección solar como de detección de lesiones sospechosas de cáncer en piel, dirigidas a toda la población. En nuestro servicio se implementa anualmente el "Día de detección de cáncer de piel". Además de educar a la población y hacer conciencia de la importancia de la protección solar, en este día se realizan poco más de 2000 consultas, donde se ha logrado identificar lesiones premalignas y malignas cutáneas, dentro de las que se han llegado a detectar hasta tres casos de melanoma por campaña, la mayoría en etapas iniciales, así como de múltiples casos de nevos displásicos. Con esta experiencia podemos afirmar lo útil y relevante que es educar a la población para prevenir o

disminuir el riesgo de desarrollar lesiones malignas cutáneas, así como su detección en etapas tempranas, que de otra forma no se hubieran podido detectado oportunamente.

## Referencias

- Gutiérrez-Vidrio RM, Cortés-Lozano M. Confrontando al melanoma en el siglo XXI. *Med Cutan Iber Lat Am* 2007;35:3-13.
- Goldstein B, Goldstein A. Diagnosis and management of malignant melanoma. *Am Fam Phys* 2001;63:1359-1368.
- Arenas R. Atlas dermatología, diagnóstico y tratamiento. Tercera edición. México: McGraw-Hill Interamericana; 2009.
- Wolf K, Jonson RA, Surmond D. Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology. Fifth edition. USA: McGraw-Hill; 2005.
- Tsao H, Atkins M, Sober A. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004;351:998-1012.
- Martínez-Said H, Cuéllar-Hubbe M, Barrón-Velásquez E, Padilla RA, Herrera-Gómez A, López-Graniel CM. Epidemiology of cutaneous melanoma in Mexico (1982-2002). *Eur J Surg Oncol* 2004;30:163.
- Jacobo R, Pineda B, León G. Melanoma maligno cutáneo. Perfil epidemiológico en México. *Gaceta Mex Oncol* 2003;2:17-22.
- Habif T. *Habif: Clinical Dermatology*. Fourth edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2004.
- Antoniou C, Kosmadaki M, Stratigos A, Katsambas A. Sunscreens: what's important to know. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1110-1118.
- Schaffer J, Rigel D, Kopf A, Bologna J. Cutaneous melanoma. Past, present, and future. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:S65-S69.
- Miller A, Mihm MJ. Melanoma. *N Engl J Med* 2006;355:51-65.
- Puig S, Malvehy J, Badenas C, Ruiz A, Jiménez D, Cuéllar F, et al. Role of the CDKN2A locus in patients with multiple primary melanomas. *J Clin Oncol* 2005;23:3043-3051.
- Heymann W. The genetics of melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:801-802.
- Domínguez-Soto L, Saúl-Cano A. Programa de Actualización Continua para Dermatología (PAC). México: Editorial Intersistemas; 1996.
- Torres-Lozada V, Camacho FM, Milhm MC, Sober A, Sánchez-Carpintero I. Dermatología práctica ibero-latinoamericana. Colombia: Imprelibros; 2005.
- Tomiccic J, Wanebo H. Mucosal melanomas. *Surg Clin North Am* 2003;83:237-252.
- Lin D, Kashani-Sabet M, McCalmont T, Singer M. Neurotropic melanoma invading the inferior alveolar nerve. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:S120-22.
- Liu V, Mihm M. Pathology of malignant melanoma. *Surg Clin North Am* 2003;83:31-60.
- de Giorgi V, Sestini S, Massi D, Lotti T. Melanocytic aggregation in the skin: diagnostic clues from lentiginos to melanoma. *Dermatol Clin* 2007;25:303-320.
- Healsmith M, Bourke J, Osborne J, Graham-Brown R. An evaluation of the revised seven-point checklist for the early diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1994;130:48-50.
- Banky J, Kelly J, English D, Yeatman J, Dowling J. Incidence of new and changed nevi and melanomas detected using baseline images and dermoscopy in patients at high risk for melanoma. *Arch Dermatol* 2005;141:998-1006.
- Skvara H, Teban L, Fiebiger M, Binder M, Kittler H. Limitations of dermoscopy in the recognition of melanoma. *Arch Dermatol* 2005;141:155-160.
- Balch C, Buzaid A, Soong S, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3635-3648.
- Ocampo-Candiani J, Vidaurri LM, Olazarán-Medrano Z. Cirugía micrográfica de Mohs en tumores malignos de piel. *Med Cutan Iber Lat Am* 2004;32:65-70.
- Clark G, Pappas-Politis E, Cherpelis B, Messina JL, Möller MG, Cruse CW, et al. Surgical management of melanoma in situ on chronically sun-damaged skin. *Cancer Control* 2008;15:216-224.
- Brady M. Sentinel lymph node mapping in patients with cutaneous melanoma. *Dermatol Surg* 2004;30:272-278.
- Saig P, Bernard M, Beauchet A, Bafounta M, Bourgault-Villada I, Chagnon S. Ultrasonography using simple diagnostic criteria vs palpation for the detection of regional lymph node metastases of melanoma. *Arch Dermatol* 2005;141:183-189.
- Johnson T, Bradford C, Gruber S, Sondak V, Schwartz J. Staging workup, sentinel node biopsy, and follow-up tests for melanoma: update of current concepts. *Arch Dermatol* 2004;140:107-113.
- Reeves M, Delgado R, Busam K, Brady M, Coit D. Prediction of nonsentinel lymph node status in melanoma. *Ann Surg Oncol*;10:27-31.
- Davison S, Clifton M, Kauffman L, Minasian L. Sentinel node biopsy for the detection of head and neck melanoma: a review. *Ann Plast Surg* 2001;47:206-211.
- Gallegos-Hernández J, Nieweg O, Tanis P, Valdés-Olmos R, Kroon B. Biopsy of sentinel lymph node in melanoma is not yet the standard treatment. *Gac Med Mex*;139:449-452.
- Gaviria JL, Niño CJ. Melanoma: actualización en su enfoque y tratamiento. *Universitas Médicas* 2005;46:82-93.
- Alonso O, Martínez M, Delgado L, De León A, De Boni D, Lago G, et al. Comparison of 99mTc-MIBI scintigraphy and sentinel node biopsy in the detection of occult lymph node metastases from cutaneous melanoma. *Eur J Dermatol*;13:449-454.
- Padilla-Longoria R, Alfeirán-Ruiz A, León-Rodríguez E, Barra-Martínez R, Beltrán-Ortega A, Padilla-Rosciano A, et al. Manejo de los relevos linfáticos y determinación del ganglio centinela en melanoma. Primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma. *Gac Mex Oncol* 2005;4 Supl 2:20-23.
- Holder WJ, White RJ, Zuger J, Easton EJ, Greene F. Effectiveness of positron emission tomography for the detection of melanoma metastases. *Ann Surg* 1998;227:764-769.
- Wagner J, Schauwecker D, Davidson D, Wenck S, Jung S, Hutchins G. FDG-PET sensitivity for melanoma lymph node metastases is dependent on tumor volume. *J Surg Oncol* 2001;77:237-242.
- Atallah E, Flaherty L. Treatment of metastatic malignant melanoma. *Curr Treat Options Oncol* 2005;6:185-193.
- Serrone L, Zeuli M, Segá F, Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:21-34.
- Atkins M, Lotze M, Dutcher J, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999;17:2105-2116.
- Legha SS, Ring S, Eton O, Bedikian A, Buzaid AC, Plager C, et al. Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16:1752-1759.
- Tan J, Ho V. Pooled analysis of the efficacy of bacille Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy in malignant melanoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1993;19:985-990.
- Radny P, Caroli U, Bauer J, Paul T, Schlegel C, Eigentler TK, et al. Phase II trial of intraliesional therapy with interleukin-2 in soft-tissue melanoma metastases. *Br J Cancer* 2003;89:1620-1626.
- Wolf I, Richtig E, Kopera D, Kerl H. Locoregional cutaneous metastases of malignant melanoma and their management. *Dermatol Surg* 2004;30:244-247.
- Lens M, Dawes M. Isolated limb perfusion with melphalan in the treatment of malignant melanoma of the extremities: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2003;4:359-364.
- Clinical practice guideline for melanoma: NCCN Medical Practice Guidelines and Oncology;V.1.2010.
- Allen P, Coit D. The surgical management of metastatic melanoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:762-770.
- León-Rodríguez E, Aguilar-Ponce JL, Figueroa J, Barra-Martínez R, Beltrán-Ortega A, Martínez-Said H, et al. Manejo del melanoma metastásico. Primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma. *Gac Mex Oncol* 2005;4 Supl 2:30-32.
- Nashan D, Müller M, Grabbe S, Wustlich S, Enk A. Systemic therapy of disseminated malignant melanoma: an evidence-based overview of the state-of-the-art in daily routine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1305-1318.
- Sirott M, Bajorin D, Wong G, Tao Y, Chapman PB, Templeton MA, et al. Prognostic factors in patients with metastatic malignant melanoma. A multivariate analysis. *Cancer* 1993;72:3091-3098.
- Martínez-Said H, Gutiérrez-Vidrio RM, Orozco Topete RL, León E, López-Graniel CM, Vega-González MT, et al. Manejo de la lesión primaria por melanoma cutáneo. *Gac Mex Oncol* 2005;4 Supl 2:18-19.
- Bassères N, Grob J, Richard M, Thirion X, Zarour H, Noe C, et al. Cost-effectiveness of surveillance of stage I melanoma. A retrospective appraisal based on a 10-year experience in a dermatology department in France. *Dermatology* 1995;191:199-203.
- Weiss M, Loprinzi C, Creagan E, Dalton R, Novotny P, O'Fallon J. Utility of follow-up tests for detecting recurrent disease in patients with malignant melanomas. *JAMA* 1995;274:1703-1705.
- Brenner D, Hall E. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-2284.
- Crowley N, Seigler H. Late recurrence of malignant melanoma. Analysis of 168 patients. *Ann Surg* 1990;212:173-177.
- Vega-González MT, Toussaint-Caire S, Gutiérrez-Vidrio RM, Orozco-Topete RL, León E, Martínez-Said H, et al. Manejo de las lesiones pigmentadas. Primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma. *Gac Mex Oncol* 2005;4 Supl 2:14-17.