

ARTÍCULO ORIGINAL

Caracterización histopatológica del melanoma maligno cutáneo. Provincia de Cienfuegos. 2009-2011

Histo- pathological Characterization of malignant cutaneous melanoma. Cienfuegos Province. 2009-2011

Zuria Elisa Ayala Reina¹ Martha R. González Debén¹ Janet Villafuerte Reinante¹ Yarisdey Corrales Hernández² Galia Ivis Pérez Rumbaut¹ Daimy Nualla Bolufé¹

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba

² Policlínico Área VII, Cienfuegos, Cuba

Cómo citar este artículo:

Ayala-Reina Z, González-Deben M, Villafuerte-Reinante J, Corrales-Hernández Y, Pérez-Rumbaut G, Nualla-Bolufé D. Caracterización histopatológica del melanoma maligno cutáneo. Provincia de Cienfuegos. 2009-2011. **Medisur** [revista en Internet]. 2018 [citado 2020 Oct 22]; 16(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3893>

Resumen

Fundamento: el melanoma maligno es causante de la mayoría de las muertes por cáncer cutáneo y su pronóstico depende en gran medida de la estadificación al momento de su diagnóstico.

Objetivo: caracterizar histopatológicamente el melanoma maligno cutáneo en la provincia de Cienfuegos.

Métodos: estudio descriptivo retrospectivo, que incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de melanoma maligno cutáneo en la provincia Cienfuegos en el período de enero de 2009 a diciembre de 2011. Se analizaron las variables nivel de Clark, índice de Breslow, índice mitótico, edad y sexo.

Resultados: el subtipo histológico predominante es el melanoma extensivo superficial; predominaron los pacientes de sexo masculino, en edades de 50 a 69 años. Se mostró una asociación significativa entre el nivel de Clark, índice mitótico e índice de Breslow.

Conclusiones: se confirmaron los indicadores histológicos de pronóstico de sobrevida; el índice de Breslow constituye uno de los factores pronósticos de mayor importancia.

Palabras clave: melanoma, neoplasias cutáneas, Cuba

Abstract

Foundation: malignant melanoma is the cause of most deaths due to cutaneous cancer and its prognosis depends greatly on its staging at the moment of the diagnosis.

Objective: to characterize histo-pathologically cutaneous malignant melanoma in the Cienfuegos Province.

Methods: retrospective descriptive study which included all the patients with the diagnosis of cutaneous malignant melanoma in the Cienfuegos Province between January 2000 to 2011. Clark 's variables , Breslow' s index, mitotic index, age and sex were analyzed

Results: the predominant histological subtype is the superficial extensive melanoma, patients of the male sex predominated in ages from 50 to 69. A significant association between Clark's level, mitotic index and Breslow's index was shown.

Conclusion: Breslow's index constitutes one of the prognosis factors of greater importance at present for the correct staging of the patient with cutaneous malignant melanoma.

Key words: melanoma, skin neoplasms, Cuba

Aprobado: 2018-07-10 10:49:30

Correspondencia: Zuria Elisa Ayala Reina. Universidad de Ciencias Médicas. Cienfuegos. zuriaelisaar@jagua.cfg.sld.cu

INTRODUCCIÓN

El melanoma maligno cutáneo (MMC) es una enfermedad neoplásica derivada de los melanocitos epidérmicos, son células que durante el desarrollo embrionario migraron desde la cresta neural hasta diversos tejidos de origen ectodérmico, donde producen la melanina. Esta enfermedad representa solo el 3 % de los tumores malignos cutáneos, pero es la responsable del 65 % de las muertes por esta causa.^{1,2}

La primera descripción de melanoma fue realizada en el papiro de Eber en 1500 AC., y luego por Hipócrates (460-375 AC). Esta neoplasia se genera en los melanocitos de la capa basal de la epidermis desde donde se extiende a las capas más superficiales y a la dermis e hipodermis en profundidad. Los melanocitos tienen en su citoplasma gránulos con melanina, la cual es responsable de la pigmentación de los tejidos y además posee propiedades antioxidantes que neutralizan los radicales libres que se producen al interactuar la radiación ultravioleta (RUV) con las células de la epidermis. Estos melanocitos cuentan con proyecciones citoplasmáticas o dendritas que se proyectan a las capas superficiales de la epidermis protegiendo a células basales y queratinocitos de la acción de la radiación ultravioleta (RUV). Paradójicamente, los melanocitos son dañados y transformados por el mismo agente para el cual están programados defender. Este cambio puede generar una neoplasia más letal que aquellas para las cuales está programado prevenir.^{3,4}

Afecta a población relativamente joven, es una de las neoplasias que causa más número de años potenciales de vida perdidos por cada muerte. Es considerada una enfermedad de difícil tratamiento por su agresividad y elevada mortalidad; es el tercer tumor más común de piel y el más agresivo de ellos.⁵

Las tasas de incidencia y de mortalidad por melanoma maligno se han incrementado de manera dramática en el mundo entero durante los últimos años. Globalmente, no es un tumor muy frecuente, representa el 1,6 % del total de cánceres que se diagnostica. Según las estadísticas mundiales publicadas por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC), se estima que el número de muertes por melanoma cutáneo para 2008 fueron 46 090, y que se presentaron 197 402 casos nuevos para

el mismo periodo; las tasas estandarizadas de mortalidad e incidencia son mayores en los hombres (0,8/100 000 y 3,1/100 000, respectivamente), en comparación con las mujeres (0,5/100 000 y 2,6/100 000, respectivamente). La mayor incidencia se encuentra en Australia y Nueva Zelanda, con 30 a 60 casos por 100 000 habitantes, por lo cual ocupa el cuarto lugar en frecuencia en estos países. Las incidencias más bajas de melanoma se han reportado en Italia, Bélgica y Japón, con menos de 10 casos por 100 000 por año.^{6,7}

En Cuba, la segunda causa de muerte corresponde a los tumores malignos, con una tasa de 216,3 por cada 100 000 habitantes. Se ha reportado un incremento del cáncer de piel, las tasas más elevadas de incidencia de esta afección se muestra en hombres, en relación a la tasa de fallecidos por esta causa se reporta 4,0 en el 2015 y 4,1 en el 2016. En la provincia Cienfuegos en particular, la cifra de pacientes diagnosticados con melanoma maligno cutáneo oscila entre 5-7 casos por año, con una tasa de mortalidad que oscila entre 2,5 y 3,5.^{8,9}

Si bien el melanoma tiene un pico de presentación entre la quinta y la sexta décadas de la vida, su incidencia en personas de entre 25 y 29 años se ha incrementado como el cáncer más común en este grupo de edad. El 95 % de los casos se originan en la piel, el resto tiene origen en ojos y mucosas (oral, vagina o ano), y del 3 al 10 % de las personas se presentan con enfermedad metastásica sin lesión primaria clínicamente evidente.¹⁰

Desde el punto de vista histopatológico, un típico melanoma es asimétrico y mal circunscripto, caracterizado por nidos de melanocitos intraepidérmicos, variables en forma y tamaño. Melanocitos atípicos aislados pueden estar presentes en todo el espesor de la epidermis (siempre sobre la unión dermo-epidérmica) hasta la capa córnea, y predominar sobre los nidos. Estos hallazgos definen un melanoma *in situ*.¹¹

El diagnóstico preciso mediante un análisis histopatológico adecuado, es esencial para el manejo clínico. El pronóstico de un paciente con MMC depende de un grupo de variables, y entre ellas la más importante en la lesión primaria es el índice de Breslow o espesor en milímetros del tumor, aunque también existen otros parámetros como son la ulceración, el nivel de Clark, el subtipo histológico, el índice mitótico, la respuesta inflamatoria hospederotumor, la

regresión tumoral, el tipo de célula neoplásica predominante, la edad, el sexo y la localización del tumor, que pueden representar algún grado de influencia en el pronóstico. Por más de 25 años la importancia relativa de estas variables ha estado sujeta a muchos análisis y se emplean técnicas estadísticas cada vez más sofisticadas.¹²

La mayoría de melanomas no requiere de marcadores de inmunohistoquímica para su diagnóstico. Sin embargo, algunos subtipos, como los melanomas de células fusiformes, el melanoma amelanótico y los melanomas metastáticos, requieren de dichos estudios para su diagnóstico exacto.¹³

El índice de Breslow constituye uno de los factores pronósticos de mayor importancia en la actualidad para la correcta estadificación del paciente con melanoma maligno cutáneo y la posterior conducta, por lo que es necesario se realice esta determinación a todos los pacientes con dicho diagnóstico.

Por dichas razones se realizó esta investigación con el objetivo de caracterizar histopatológicamente el melanoma maligno cutáneo en la provincia de Cienfuegos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de todos los pacientes con diagnóstico de melanoma maligno cutáneo en la provincia Cienfuegos en el período de enero de 2009 a diciembre de 2011.

Se tomaron los datos aportados en las boletas de solicitud de biopsias, edad, sexo, número de la biopsia y se procedió al corte de los bloques y la coloración con hematoxilina eosina, según normas de laboratorio. Procesamiento histológico de la muestra: los bloques fueron cortados a 6 micrómetros en un micrótopo vertical que permitió obtener cortes seriados de grosor uniforme que serían colocados, cada uno, en láminas histológicas y se utilizó la técnica de coloración con hematoxilina y eosina. Se procedió a la realización del examen morfométrico de la muestra en el laboratorio de formación básica en la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Se realizó la observación del aspecto morfológico interno de especímenes y captación de imágenes con una cámara digital DCM500, acoplada a un microscopio binocular Olympus (Japón 1985) (objetivo 10x, 40X), las imágenes fueron digitalizadas para efectuar las

mediciones con el sistema morfométrico SCOPE PHOTO 3.0.

Variables estudiadas: nivel de Clark, índice de Breslow, índice mitótico, edad y sexo.

Las determinaciones realizadas fueron: nivel de Clark empleado por la *American Joint Cancer Comision* en el estadiaje TNM (el espesor del tumor, número de ganglios positivos, metástasis a distancia) de la lesión.¹⁴

Nivel I: se limita a la epidermis (*in situ*). Estas lesiones tienen potencial de crecimiento pero no la capacidad de atravesar la membrana basal.

Nivel II: se extiende hasta la dermis papilar pero no la ocupa en su totalidad. Las células tienen capacidad para atravesar la membrana basal pero no pueden proliferar ahí.

Nivel III: ocupación total del dermis papilar (fase vertical).

Nivel IV: infiltración de la dermis reticular. Se considera que aquellos tumores en los cuales las células llegan a este nivel tienen capacidad de infiltración tisular y a distancia.

Nivel V: infiltración del tejido celular subcutáneo.

Índice de Breslow o espesor tumoral de Breslow:¹² es una medición cuantitativa del grado de invasión del tumor a la dermis. Mide el espesor, expresado en milímetros, desde la capa granulosa, en perpendicular, hasta el punto más profundo de invasión de la masa tumoral en la dermis. El índice se evaluó según TNM en:

≤1,0 mm

1,01- 2,0 mm

2,01- 4,0 mm

>4,0 mm

La medición del índice de Breslow se realizó con el objetivo de 10x y ocular de 10x.

Índice mitótico:¹² el número de mitosis se contó en un área de 1 mm² (aproximadamente 5 campos de gran aumento en un microscopio a 400 x).

El recuento de mitosis se comenzó en el área donde se observó un mayor número de mitosis y se determinó contándolas en campos sucesivos.

Los resultados fueron expresados de la siguiente forma:

Grado I: 0-1 mitosis por mm²

Grado II: 2-4 mitosis por mm²

Grado III: 5 o más mitosis

Las láminas observadas fueron digitalizadas, las imágenes almacenadas y procesadas utilizando una computadora portátil bajo ambiente Windows, configurada para establecer interfaz con el microscopio.

Los datos recolectados fueron introducidos en una base de datos, y fueron computados y procesados, mediante el paquete de programas estadísticos computacional SPSS, versión 12.0 para Windows, los que se muestran en tablas.

Se realizó un análisis descriptivo de todas las

variables del estudio, tanto las cualitativas como cuantitativas, las que se recogieron de forma continua; se calculó: la media, desviación estándar, mínimo, máximo y percentiles, mientras que el resto se realizó mediante la anotación del número de casos observados y porcentaje. Para el análisis de relación existente entre variables cuantitativas y cualitativas ordinales se utilizó el método de correlación de Spearman.

La investigación fue aprobada por el Consejo Científico.

RESULTADOS

Al analizar la relación edad y sexo fue evidente un predominio de casos en el sexo masculino, en edades por encima de 70 años; entre las edades de 50 a 69 años hubo también predominio de hombres afectados (38,4 %). (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de los pacientes según edad y sexo

Edad	Femenino		Masculino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
- 50 años	2	15,3	1	7,6	3	23,1
50 a 59	1	7,6	2	15,3	3	23,1
60 a 69	0	-	3	23,1	3	23,1
70 a 79	2	15,3	2	15,3	4	30,7
Total	5	38,5	8	61,5	13	100,0

Según los subtipos histológicos, resultó ser el melanoma extensivo superficial el observado con mayor frecuencia, se presentó en 11 de los 13 casos estudiados para un 84,6 %. (Tabla 2).

En el análisis del nivel de Clark, es importante significar que predominaron los pacientes que tienen un nivel Clark II (38,4 %). (Tabla 3).

Tabla 2. Distribución según los subtipos histológicos

Subtipo Histológico	No.	%
Extensivo superficial	11	84,6
Lentiginosa acral	1	7,7
Nodular	1	7,7
Total	13	100

Tabla 3. Distribución según nivel de Clark

Nivel de Clark	No.	%
I	0	0
II	5	38,4
III	3	23,1
IV	3	23,1
V	2	15,4
Total	13	100

El subtipo histológico nodular que se presentó

corresponde con un índice de Breslow mayor e igual a 4. El melanoma extensivo superficial mostró un mayor porcentaje de casos en estadio I de Breslow (45,4 %), en el estudio dos pacientes con este diagnóstico presentaron un estadio IV de Breslow. (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de los subtipos histológicos según índice de Breslow

Subtipo histológico	Índice de Breslow							
	≤1		1,01- 2		2,01- 4		> 4	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Extensión superficial	5	45,4	2	18,2	2	18,2	2	18,2
Lentiginoso acral	1	100	0	0	0	0	0	0
Nodular	0	0	0	0	0	0	1	100
Total	6	46,1	2	15,4	2	15,4	3	23,1

Los índices mitóticos y de Breslow en las biopsias estudiadas son directamente proporcionales, se

comprobó una asociación de estas variables altamente significativa. (Tabla 5).

Tabla 5. Relación entre índice mitótico e índice de Breslow.

Índice mitótico	Índice de Breslow								Total	
	≤1		1,01- 2		2,01- 4		> 4			
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
I	6	100	0	0	0	0	0	0	6	46,2
II	0	0	1	100	0	0	0	0	1	7,6
III	0	0	1	16,7	2	33,3	3	50	6	46,2
Total	6	46,1	2	15,4	2	15,4	3	23,1	13	100

Correlación de Spearman $r_s = 0.90$ $p = 0.0000$

La media del índice de Breslow se comportó en

2,19 con un valor mínimo de 0,2 y máximo de 5,3. (Tabla 6).

Tabla 6. Análisis de variables cuantitativas

Estadísticos	Índice de Breslow	Edad de los pacientes
Media	2,19	58
Desviación estándar	1,93	17
Mínimo	0,2	23
Máximo	5,3	79
Percentiles	25	0,5
	50	1,5
	75	4,0

DISCUSIÓN

El melanoma es una neoplasia cutánea común que ha alcanzado gran importancia en las últimas décadas debido al aumento en su incidencia y a su comportamiento agresivo, con frecuentes metástasis ganglionares y a distancia.¹⁵

Varios autores plantean que los añosos, habitualmente definidos como aquellos mayores de 65 años, comprenden un 50 % de los pacientes con esta enfermedad. La edad media de diagnóstico se encuentra entre 50 y 65 años y ha aumentado aproximadamente cinco años en las últimas tres décadas tanto en hombres como en mujeres. Es por ello que conocer la verdadera evolución de esta neoplasia en la población añosa sería de gran utilidad para todo el equipo interdisciplinario tratante de esta enfermedad.¹⁵⁻¹⁷

Tal como se describe en la bibliografía consultada se afecta con mayor frecuencia el sexo masculino. Estos datos son apoyados por el Registro de Cáncer en Cuba. Coincidiendo además con otros autores revisados.^{4,5,8}

En México en el 2015 se obtuvo un predominio del sexo masculino en un 63 %, resultados relacionados con la coexistencia en dicho sexo de varios factores de riesgo, sobre todo la mayor exposición a los rayos solares, tanto por factores ocupacionales, como por el uso de prendas de vestir cada vez menores en los países tropicales.¹⁸

En la mayoría de los pacientes, la enfermedad se detecta cuando está localizada y puede curar mediante la extirpación quirúrgica del tumor primario *in situ*; sin embargo, muchos pacientes son diagnosticados cuando tienen metástasis y mueren poco después.¹⁹

Clínicamente el melanoma puede manifestarse de diferentes formas: extensivo superficial, lentiginosa acral y nodular. En la provincia, el tipo clínico más frecuente fue el de extensión superficial, la clasificación clinicopatológica de MM demuestra un valor pronóstico, autores como Chacón Garita y Moreira Carvajal coinciden encontrando el mayor número de casos en este subtipo histológico. Aunque la mayoría de estudios concuerdan hay que señalar que los tipos clínico-histológicos más frecuentes del MMC varían según las series revisadas.^{17,20, 21}

El diagnóstico histológico se fundamenta en la proliferación de melanocitos atípicos iniciada en la capa basal de la epidermis, que tiende a invadir luego la epidermis y la dermis. El dato más importante para el pronóstico es el nivel de invasión (Clark) y el espesor de la lesión (Breslow). La diseminación puede ser mediante extensión local, linfática y/o hematogena. En un primer momento se compromete la cadena linfática regional, posteriormente la piel, pulmón e hígado.¹⁶

Casi todos los melanomas muestran una fase de crecimiento radial inicial seguida de una posterior fase de crecimiento vertical. Este último es el crecimiento hacia la dermis y, por lo tanto, hacia la vecindad de vasos que sirven como avenidas para metástasis. La diferencia de pronóstico entre los tipos clínicos de melanomas se relaciona principalmente con la duración de la fase de crecimiento radial, que puede durar de años a décadas en el melanoma lentigo maligno, de meses a dos años en el extensivo superficial y seis meses o menos en el nodular. El nivel de invasión anatómica de Clark predominante en la muestra estudiada concuerda con resultados reportados con varios estudios.^{5,22,23}

El espesor tumoral, reflejado a través del índice de Breslow, es quizás uno de los factores pronósticos mejor estudiados. De hecho, es el factor pronóstico más importante en MC localizado; aquellos pacientes con un Breslow 0,01 - 0,5 mm presentan una supervivencia a 10 años del 96 %, mientras que en aquellos con un Breslow > 6 mm la supervivencia a 10 años cae a un 42 %.²³

Martínez Menchón destaca en su estudio un índice de Breslow con un espesor medio similar al nuestro. Es destacable, además, que las series más recientes tienen índices de Breslow menores debido a la tendencia actual de diagnóstico más precoz y a la realización de la técnica a pacientes con espesores cada vez menores.²⁴

Los autores consideran que el tipo histológico tiene cierta correlación con el espesor de Breslow, en este estudio fue representativo de mayor espesor el subtipo nodular y el de extensión superficial con 4 mm de espesor. El tipo de melanoma cutáneo predominante en casi todo el mundo es el superficial (grosor de Breslow de menos de un milímetro). Estas características se evidencian en diferentes estudios; en la mayoría de los países la incidencia del melanoma ha aumentado a causa de aquellos *in situ* o delgados, lo que se asocia con más y mejores diagnósticos en los estadios iniciales, en algunos casos, debido a la concientización de la población y a las campañas educativas de promoción y prevención de los ministerios de salud en los distintos países.^{16,18,21}

La literatura recomienda complementar el informe con otras características que también sirven como factor pronóstico de la enfermedad, en especial el índice mitótico, que según la clasificación actual de la AJCC representa un factor pronóstico independiente. Los índices mitóticos y de Breslow son directamente proporcionales, teniendo en cuenta que el primero denota crecimiento acelerado del tejido por multiplicación celular y el segundo el nivel de profundización del tumor, es un hallazgo que se corresponde con gran parte de la literatura revisada. Se comprueba una asociación de estas variables altamente significativa.⁴

La importancia de estos parámetros radica en que muchos han probado tener una importancia pronóstica significativa.¹⁸

La incidencia y mortalidad del melanoma cutáneo no ha disminuido en los últimos años. La

supervivencia del melanoma maligno está estrechamente relacionada con el tamaño y profundidad del tumor primario, pero su baja curabilidad, con el diagnóstico tardío. Los resultados obtenidos en esta investigación deben ser presentados y analizados en la atención primaria del territorio, para que el trabajo de los médicos de la familia se dirija a la identificación y control de los factores de riesgo asociados. Las únicas medidas que permiten reducir su aparición son la prevención primaria y el diagnóstico oportuno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moya Peñafiel J. Melanoma maligno cutáneo en una mujer indígena del municipio de Alto Baudó, Chocó, Colombia. *Medicas UIS*. 2014 ; 27 (1): 59-68.
2. Rodríguez Morales JR, Ibáñez Carrillo E, Vázquez Estévez U. Melanoma lentiginoso acral: a propósito de un caso. *Medicentro Electrónica [revista en Internet]*. 2014 [cited 15 Jun 2018] ; 18 (4): [aprox. 5p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432014000400010.
3. Blanco Córdova CA. Melanoma nodular en borde de pie. *Rev Ciencias Médicas [revista en Internet]*. 2014 [cited 15 Jun 2017] ; 18 (2): [aprox. 9p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942014000200016&lng=es.
4. Lavanderos F, Pérez JA, Jeria S, Concha D. Actualizaciones en melanoma maligno cutáneo. *Cuad Cir (Valdivia)*. 2010 ; 24 (1): 47-56.
5. Cortés Ros OM, Matos Figueredo FN, Corría Tamayo JE, Chávez Valera PL, Moh-Fadel SH. Aspectos clínicos epidemiológicos del melanoma maligno cutáneo. Hospital "Celia Sánchez Manduley". 2011-2012. *Revista MULTIMED [revista en Internet]*. 2014 [cited 23 Feb 2017] ; 18 (3): [aprox. 9p]. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/multimed/mul-2014/mul143a.pdf>.
6. Estévez J, Acosta A, Díaz S, Calderón A, Buitrago G. PET-CT en pacientes con melanoma cutáneo maligno. *Revista Colombiana de Cancerología [revista en Internet]*. 2013 [cited 23 Feb 2017] ; 15 (1): [aprox. 8p]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/>

<pii/S0123901513700416/first-page-pdf>.

7. Martínez Escribano J, Piñero Madrona A, Torre de Minguela C, Ródenas López J. Melanoma cutáneo. Guía Clínica Práctica. Murcia: Consejería de Sanidad y Política Social. Servicio Murciano de Salud; 2012.

8. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Cuba. La Habana: Grupo Nacional de Estadística; 2016.

9. Cueto Eduarte I. Anuario estadístico de salud. Cienfuegos 2014. Medisur [revista en Internet]. 2015 [cited 23 Ene 2018] ; 13 (6): [aprox. 70p]. Available from: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3140/1934>.

10. Zuluaga-Sepúlveda MA, Arellano-Mendoza I, Ocampo-Candiani J. Actualización en el tratamiento quirúrgico del melanoma cutáneo primario y metastásico. Cirugía y Cirujanos. 2016 ; 84 (1): 77-84.

11. Blanco Córdova AC. La histopatológica en el diagnóstico del melanoma nodular. A propósito de un caso clínico [Internet]. La Habana: CENCOMED; 2014. [cited 23 Ene 2017] Available from: <http://www.morfovvirtual2014.sld.cu/index.php/Morfovvirtual/2014/paper/viewPaper/258>.

12. Joan Figueroa AY, Díaz Anaya A, Montero León JF, Jiménez Mendes L. Algunos factores pronósticos de interés en el melanoma maligno cutáneo. Rev Cubana Cir [revista en Internet]. 2010 [cited 23 Ene 2017] ; 49 (1): [aprox. 10p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932010000100001&lng=es.

13. Enrique Acosta Á, Fierro E, Velásquez ME, Rueda X. Melanoma: patogénesis, clínica e histopatología. Rev Asoc Col Dermatol. 2009 ; 17 (2): 87-108.

14. Bonilla Damia ÁG. Impacto clínico y pronóstico de la PET/TAC-FDG en pacientes con melanoma cutáneo [Tesis doctoral]. Sevilla: Universidad de Sevilla. Departamento de Medicina; 2014. [cited 23 Ene 2018] Available from: <https://idus.us.es/xmlui/handle/11441/57253>.

15. Alonso Soto J, Pérez González T, González Cansino J. Melanoma cutáneo con metástasis

gástrica. Presentación de un caso. Medisur [revista en Internet]. 2012 [cited 1 Feb 2017] ; 10 (5): [aprox. 4p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2012000500015&lng=es.

16. Dager Haber A, Pérez Pérez A, Batista Muñoz N, Hernández Marrero O, Montero Verela M. Melanoma maligno cutáneo. Algunos aspectos clínico - epidemiológicos. Provincia Holguín. 1995-1999. Correo Científico Médico de Holguín [revista en Internet]. 2006 [cited 20 Oct 2017] ; 10 (1): [aprox. 13p]. Available from: <http://www.cocmed.sld.cu/no101/n101ori2.htm>.

17. Yabor Palomo AM, Díaz Pérez M, Peña Pérez OR, Álvarez Yabor V, Morales Fontaine A. Melanoma maligno cutáneo en pacientes de la provincia de Las Tunas. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [revista en Internet]. 2015 [cited 4 May 2017] ; 40 (12): [aprox. 8p]. Available from: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/483>.

18. Flores López MO, Palacios Robles CG, Durán C, Niembro AM, Gómez G, Carrasco D, et al. Melanoma metastásico. Dermatol Rev Mex. 2013 ; 57: 196-201.

19. Rodríguez Saá S, Peralta R, Salerni G, Cabo H. Dermatoscopia del melanoma extensivo superficial. Dermatología Argentina. 2017 ; 23 (3): 154-6.

20. Chacón Garita L, Moreira-Carvajal M. Caracterización clínica e histopatológica de melanomas malignos de piel. Acta Médica Costarricense [revista en Internet]. 2014 [cited 8 Abr 2017] ; 56 (2): [aprox. 6p]. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=43431275004>.

21. Zegarra del Carpio R. Situación del melanoma maligno cutáneo en el hospital militar central Lima 1985-2007. Dermatol Per. 2008 ; 18 (3): 267-83.

22. Bellolio E, San Martín A, Quiñirir R, Orellana J, Tapia E, Rifo P, et al. Evaluación de factores histológicos pronósticos de sobrevida en melanoma maligno cutáneo, seguimiento de 13 años. Rev Chil Cir [revista en Internet]. 2013 [cited 7 Feb 2017] ; 62 (4): [aprox. 6p]. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262010000400003&lng=es.

23. Shlottmann F, Peña ME, Álvarez Gallesio JM, Campos Arbulú AL, Fernández Vila JM, Mezzadri NA. Melanoma behavior according to age. *Medicina (B Aires)*. 2015 ; 75 (6): 387-90.
24. Martínez Menchón T. Biopsia selectiva del ganglio centinela en Melanoma. Comparación de dos métodos de procedimiento histológico [Tesis]. Murcia: Universidad de Murcia. Departamento Dermatología y Medicina Física; 2014. [cited 23 Feb 2017] Available from: <https://www.tdx.cat/handle/10803/132853>.