

Metástasis en tránsito de melanoma maligno cutáneo: Reporte de caso y revisión de la bibliografía

In-transit metastasis from cutaneous malignant melanoma: Case report and literature review

R. Cepeda-Valdés*, C. Skinner-Taylor**, J. P. Flores-Gutiérrez***, J. C. Salas-Alanís****

* Escuela de Medicina del Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey

** Servicio de Reumatología, Hospital Universitario "Dr. José E. González", Universidad Autónoma de Nuevo León

*** Hospital Universitario "Dr. José E. González", Universidad Autónoma de Nuevo León, dermatólogo, profesor titular de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey

RESUMEN

El melanoma maligno cutáneo representa 1% de todas las neoplasias malignas en México. Las metástasis en tránsito son resultado de la diseminación del melanoma cutáneo maligno a través de los ganglios linfáticos; observadas en el estadio avanzado de la enfermedad, conllevan un pronóstico desfavorable y un tratamiento en esencia paliativo. A pesar de la capacidad intrínseca del melanoma para metastatizar, las metástasis en tránsito ocurren en 6.4% de los pacientes en estadios tempranos. Se presenta el caso de una paciente de 64 años de edad con metástasis en tránsito de melanoma después de cuatro años de tratamiento quirúrgico. Se revisan el pronóstico y las opciones terapéuticas.

PALABRAS CLAVE: Melanoma maligno cutáneo, metástasis en tránsito, satelitosis

ABSTRACT

In-transit metastases from cutaneous melanoma occur in approximately 6.4% of patients and usually in late stages of the disease. They portend a poor prognosis and their treatment is mostly palliative. Herein, we report a case of a 64 year-old patient with in-transit metastasis from a cutaneous melanoma of the first toenail appearing 4 years after complete surgical excision. We also review the prognosis and management of in-transit metastases from melanoma.

KEYWORDS: Cutaneous malignant melanoma, in-transit metastasis, satelitosis



Foto 1. Ausencia del primer orjejo del pie derecho. Se observan múltiples máculas irregulares eritematosas con pigmento difuso irregular.

Caso clínico

Paciente femenino hispano de 64 años de edad, con antecedente de lesión pigmentada asintomática, de crecimiento lento y cuatro años de evolución, localizada en el lecho ungueal del primer orjejo de pie derecho. Se le realizó biopsia, la cual confirmó el diagnóstico de melanoma maligno. La paciente se sometió a amputación del primer orjejo de pie derecho (fotografía 1), así como a biopsia de ganglio centinela, radiografía de tórax, tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética nuclear (RMN) de abdomen y tórax sin encontrar evidencia de metástasis, por lo que no recibió tratamiento posterior.

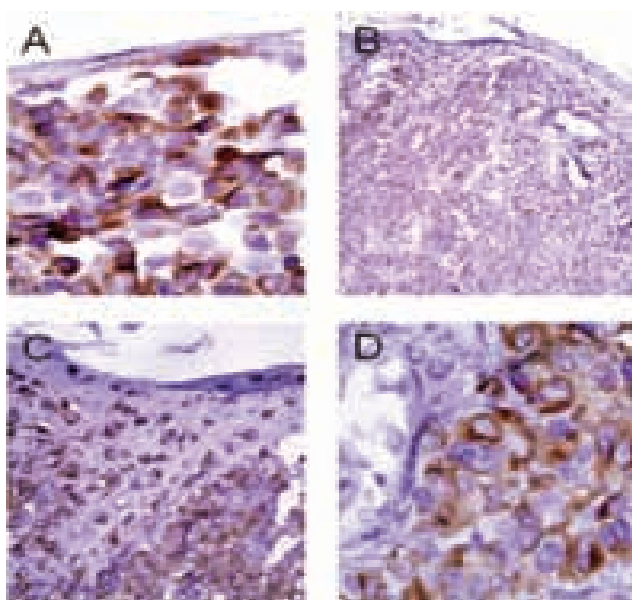
La paciente acudió a consulta con dermatosis de cuatro meses de evolución caracterizada por neoformaciones

CORRESPONDENCIA

Doctor Julio César Salas Alanís ■ salas999@hotmail.com ■ dr.rcepeda@gmail.com
Otomie 206, colonia Azteca, Guadalupe, Nuevo León, 67150, México

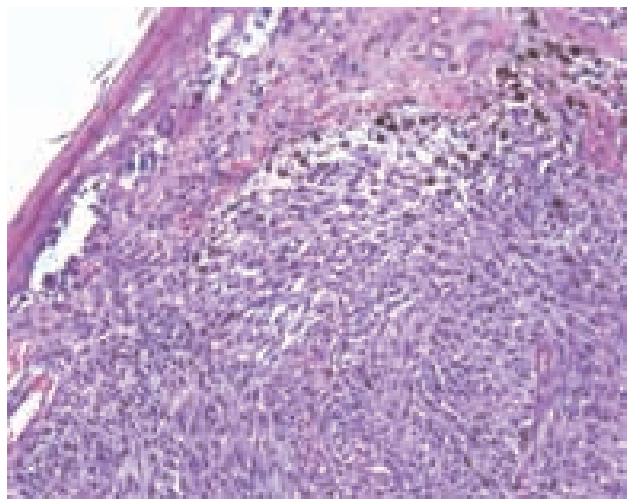


Fotografías 2 y 3. Metástasis en tránsito en pierna y muslo. Se observan tumoraciones nodulares de aspecto eritematoso y ulceración central.



Fotografía 5. Inmunohistoquímica con tinción de Melan A. A) Control positivo de melanoma, 60x. B) Metástasis del melanoma, 20x. C) Epidermis invadida por melanocitos positivos de Melan A, 40x. D) Nidos y cúmulos de células neoplásicas que muestran positividad intracitoplasmática al Melan A, característicos de melanoma maligno, 60x.

asintomáticas, de crecimiento lento, ascendentes, localizadas al dorso del pie, pierna y muslo derecho en caras anterior y posterior, las cuales evolucionaron aumentando en tamaño y número. Dicha dermatosis se acompañó de pérdida de 7 kg de peso (12% del peso corporal total). En la exploración física presentaba una dermatosis localizada y asimétrica caracterizada por múltiples neoformaciones de forma irregular de 3 x 3 mm hasta tumoraciones de 4 x 3 cm de diámetro, policromáticas, con tonalidades de café claro-oscuro hasta negro. Algunas lesiones mos-



Fotografía 4. Epidermis atrófica con presencia de melanocitos atípicos y aislados en algunas áreas. En epidermis papilar y reticular se observa una proliferación arremolinada mal definida de células fusiformes alargadas, algunas de ellas atípicas y otras con pigmento en su interior.

traban halo eritematoso bien definido (fotografías 1, 2 y 3). No se encontraron ganglios linfáticos palpables ni masas subcutáneas en la región mencionada.

El resultado de la biopsia excisional de una de las lesiones, teñida con hematoxilina y eosina, mostró una epidermis atrófica, asociada a escasos melanocitos atípicos en las capas basales. En la dermis papilar y reticular se observó una proliferación mal definida de células poliédricas, atípicas, con núcleos alargados y bizarros, mitosis, abundante pigmento melánico en su interior y franca anaplasia (fotografía 4). En la inmunohistoquímica con Melan A, resultó positiva en algunas células intraepidérmicas, así como en una gran cantidad de melanocitos atípicos en la dermis papilar y reticular del tejido (fotografía 5).

¿Cuál es tu diagnóstico?

Discusión

El melanoma cutáneo es un tumor maligno que se desarrolla a partir de los melanocitos en el estrato basal de la epidermis. Se presenta como casos *de novo* o bien secundarios a malignización de algún nevo benigno preexistente.¹ En México, el melanoma representa 1% de las neoplasias, pero ocupa el segundo lugar en frecuencia dentro de las causas de muerte por neoplasias malignas, con una incidencia de 1.01/100 000 habitantes.^{2,3} Actualmente, el número de casos alrededor del mundo se ha incrementado de manera significativa. En Estados Unidos, el riesgo estimado de padecer melanoma invasivo en 1935 era de 1 en 1 500 individuos, en 2009 fue de 1 en 48.⁴

La recurrencia del melanoma se observa en 10 a 35% de los casos dentro de los primeros cinco años; no obs-

tante, menos de 6.7% de los pacientes permanece libre de la enfermedad por más de 10 años para desarrollar recurrencias tardías.^{5,6}

Las recurrencias locales se definen como el crecimiento de la lesión primaria en un margen de 5 cm, adyacente a la cicatriz o injerto, debido a la extirpación incompleta de la lesión, mientras que la lesión satélite o en tránsito es la diseminación de la enfermedad a través de los ganglios linfáticos. Pese a esto, en varios reportes se describen las recurrencias locales y las lesiones en tránsito como una misma entidad.⁷⁻⁹ Por otro lado, a pesar de la capacidad intrínseca del melanoma para metastatizar, las metástasis en tránsito ocurren sólo en 6.4% de los pacientes con escala de Breslow I y II.¹⁰

En 1969, Clark y cols. definieron histológicamente tres subtipos de melanoma: melanoma de extensión superficial, lentigo maligno y melanoma maligno nodular. Sin embargo, el cuarto subtipo, melanoma acral lentiginoso, variante poco frecuente en el mundo, es la variedad más común en México¹¹ y en personas de piel oscura. Según lo describió Reed en 1976, manifiesta una predilección por las áreas acrales y por un crecimiento radial o "lentiginoso".^{1,12} De los melanomas cutáneos primarios, 30% aparece en las extremidades inferiores, sitio más frecuente de presentación, seguido de pies y tobillos, en 3 a 15% de los casos. Por otro lado, el lentigo maligno ocurre casi exclusivamente en el rostro.¹

Factores de riesgo

El riesgo de padecer melanomas invasivos se incrementa de 30 a 70 veces con historia familiar de melanoma, pero sólo 5% de los melanomas presenta antecedentes familiares de la enfermedad, lo cual sugiere que los genes participantes son de baja prevalencia y alta penetrancia. Entre los genes asociados a melanoma se encuentran el gen CDKN2A, que controla el inicio del ciclo celular; el gen CDK4, participante en la división celular; el gen MC1R, receptor de melanocortina, que activa el ciclo celular y regula el balance en la producción de eumelanina y feomelanina (se estimula por exposición a radiación ultravioleta, UV); y el gen ARF, que codifica proteínas de supresión tumoral.¹³⁻¹⁶

El principal factor ambiental asociado a melanoma es la radiación UV, que estimula la producción de los factores de crecimiento de fibroblastos, de células madres y de transformación de crecimiento. Asimismo, inhibe el sistema inmune de la piel y promueve especies reactivas de oxígeno producidas por la oxidación de la melanina. Estos mecanismos producen variaciones en el DNA y supresión de apoptosis celular.¹³

El melanoma se desarrolla como resultado de la acumulación de alteraciones al melanocito, predispuestas por la mutación de los genes antes descritos causadas por el aumento del DNA dañado.¹⁴

Las personas de clase socioeconómica baja con exposición a radiación UV incrementada y los pacientes con alto número de nevos melanocitos, corren un mayor riesgo de desarrollar melanoma. Por el contrario, se reporta que el consumo regular de antiinflamatorios no esteroideos disminuye el riesgo de éste.¹⁷

La incidencia de melanoma en mujeres es mayor que en los varones, pero no hay evidencia significativa que demuestre relación entre el melanoma y la tendencia de la mujer a producir mayor cantidad de melanina durante la estimulación hormonal artificial o el embarazo.¹⁸⁻²⁰

Diagnóstico, clasificación y manejo

La sospecha de melanoma se aborda con el sistema ABCD, que evalúa características clínicas como **a**simetría, **b**ordes irregulares, **c**olor, y **d**íámetro mayor que 6 mm.³ Sin embargo, 5% de las lesiones no presenta las características comunes, por lo que el diagnóstico se puede confundir con carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular e incluso queratosis seborreicas.^{14,21} La dermatoscopia aumenta la precisión del diagnóstico, pues permite identificar redes de pigmento, velo azul-blanco, colores múltiples, pseudópodos, puntos y gránulos negros en la periferia y salida de pigmento, característicos del melanoma.²²⁻²³

Si no es posible descartar el diagnóstico de melanoma clínicamente, el procedimiento que sigue es la extirpación completa de la lesión para su examen histológico, con márgenes laterales de 2 mm, libre de lesión. En la inmunohistoquímica, el anticuerpo de primera línea para el diagnóstico de melanomas metastásicos es el Melan A.²⁴ Este manejo permite planear de manera adecuada el tratamiento definitivo en caso de confirmarse el diagnóstico de melanoma.

Si se tomaron márgenes extensos durante la biopsia inicial o se realizó la reconstrucción con colgajo, la extensión subsecuente de cirugía con los márgenes adecuados será difícil de planear, y podría ser impreciso el mapeo linfático durante la biopsia de ganglio centinela. Cuando una lesión pigmentada es muy grande, debe considerarse una biopsia incisional o en sacabocados para establecer el diagnóstico definitivo, aunque este tipo de biopsias son siempre más difíciles de interpretar para el patólogo debido a que sólo representan una pequeña parte de toda la lesión. Como regla general, nunca debe realizarse rasurado de lesiones pigmentadas porque, si se establece el diagnóstico de melanoma, es imposible determinar la

verdadera profundidad de la lesión, lo cual tiene importantes repercusiones en el manejo correcto del paciente.¹⁴

La valoración histológica determina el grosor, ulceración, márgenes laterales libres, profundidad, desmoplasia, neurotropismo, tasa de mitosis, fase de crecimiento, infiltrado de linfocitos, crecimiento vertical e invasión a ganglios linfáticos y/o vasos sanguíneos, características que determinan el subtipo de melanoma e influyen en el pronóstico y tratamiento adecuado de éste.^{14,25}

El sistema de estadificación creado por el comité conjunto estadounidense sobre el cáncer (*The American Joint Committee on Cancer*) se basa en la evaluación de tumor primario (T), presencia o ausencia de metástasis linfáticas regionales (N) y metástasis a distancia (M), con lo cual separa a los pacientes en cuatro estadios.²⁶

El estadio I se limita a melanomas sin evidencia de metástasis regionales o a distancia, con lesiones menores de 1 mm de espesor. Se subdivide en estadios IA y IB. El estadio IA incluye pacientes con lesiones sin ulceración o invasión a la dermis reticular o hipodermis. El estadio IB incluye lesiones primarias con ulceración o lesiones de 1 a 2 mm de espesor sin ulceración o invasión linfovascular (Clark IV o V).²⁶

El estadio II implica tumores primarios sin evidencia de enfermedad linfática o metástasis a distancia. Se subdivide en IIA, IIB y IIC. El estadio IIA incluye lesiones de 1 a 2 mm de espesor con ulceración o lesiones de 2 a 4 mm de espesor sin ulceración. El estadio IIB, lesiones de 2 a 4 mm de espesor con ulceración o mayores a 4 mm de espesor sin ulceración. El estadio IIC consiste en lesiones mayores de 4 mm con ulceración.²⁶

El estadio III incluye lesiones con participación de ganglios linfáticos regionales o presencia de metástasis en tránsito y/o satelitosis. Las lesiones en tránsito indican enfermedad subcutánea o cutánea entre la localización de la neoplasia primaria y los nódulos linfáticos regionales, sin participación de estos últimos. El término “satelitosis” implica enfermedad cutánea dentro de un rango de 5 cm alrededor del tumor primario.^{5,6}

Pacientes con uno a cuatro o más ganglios linfáticos afectados se clasifican en N1, N2, N3, respectivamente. Las lesiones en tránsito o satelitosis sin afección de ganglios linfáticos se clasifican como N2c, y si hay afección de ganglios linfáticos, como N3. La presencia de alteraciones microscópicas y macroscópicas de los ganglios linfáticos se subdivide en Na y Nb, respectivamente.

El estadio III se subdivide en IIIA, IIIB y IIIC, donde IIIA incluye pacientes con participación microscópica de 1 a 3 ganglios (N1a-N2a) sin ulceración de tumor primario; IIIB incluye lesiones N1a-N2a con ulceración del tu-

mor primario o pacientes con participación macroscópica de 1 a 3 ganglios (N1b-N2b) sin ulceración de tumor primario, además de pacientes con lesiones en tránsito o satelitosis (N2c); y IIIC, representa a pacientes con cuatro o más ganglios linfáticos afectados, o metástasis en tránsito y/o satelitosis, más alteración de ganglios linfáticos (N3), además de pacientes con 1 a 3 ganglios afectados macroscópicamente (N1b-N2b) con ulceración de la neoplasia primaria.²⁶

El estadio IV se define como la presencia de metástasis a distancia, más allá de los primeros ganglios linfáticos de relevo; se subdivide en M1a, M1b y M1c, donde M1a indica la presencia de metástasis limitadas a piel e hipodermis o ganglios linfáticos distantes; M1b, cuando hay metástasis a pulmón; y M1c, en los casos de metástasis a otros órganos más lactato-deshidrogenasa (LDH) normal, al igual que cualquier metástasis en ganglios linfáticos distantes con aumento de LDH.²⁶

El melanoma puede metastatizar a cualquier sitio del cuerpo. Aunque la ruta y el patrón de metástasis son impredecibles, la enfermedad se propaga sobre todo por drenaje linfático y de forma esporádica se puede diseminar a través de los vasos sanguíneos.²⁵ En casos en que la neoplasia se presenta en miembros inferiores o superiores, la mayoría de las metástasis se desarrolla en los ganglios linfáticos regionales (poplíteos o antecubitales) ipsilaterales. Cuando el melanoma se localiza en cabeza o cuello, el drenaje de la lesión primaria es hacia el ganglio cervical posterior o ganglios de línea media. Cuando el melanoma se encuentra en tronco, sobre todo cerca de la línea media, las metástasis pueden ser bilaterales.^{5, 27}

De las recurrencias iniciales, 70% se encuentra en áreas regionales, motivo por el cual el examen físico de rutina, como valoración y palpación de ganglios linfáticos, es la principal maniobra para detectar estas metástasis.²⁸ En estadios I y IIA/IIB, la radiografía de tórax es de utilidad para comparaciones futuras; el ultrasonido de ganglios linfáticos es un procedimiento no invasivo con una sensibilidad de 99.1% al evaluar metástasis regionales, lo que permite la aspiración de ganglios linfáticos guiada por ultrasonido con el propósito de realizar citología de los ganglios.²⁹ La LDH tiene poca utilidad en estadios tempranos, pero proporciona un parámetro de comparación para pacientes con melanomas mayores de 1 mm.³⁰

La linfocintigrafía y la biopsia de ganglio centinela (primer ganglio que recibe drenaje aferente de la neoplasia primaria) son indispensables en el manejo primario y estadificación de los pacientes con melanomas cutáneos mayores de 1 mm de espesor y con ganglios linfáticos clínicamente negativos.³¹

La tomografía axial computarizada de tórax y abdomen son los estudios de imagen más comunes en la evaluación de metástasis a distancia, pero se indican cuando los pacientes presentan signos y síntomas asociados a ésta, como anemia y elevación de LDH, o anormalidades en radiografías de tórax; asimismo, se recomiendan cuando hay alto riesgo de melanomas ulcerados o bien con metástasis a ganglios linfáticos regionales (estadios IIC-IIIIC).³²⁻³³

Si el paciente presenta alteraciones del sistema nervioso central, la resonancia magnética es el procedimiento de elección; debe realizarse en pacientes con estadios IV, y es opcional en pacientes con estadio III. La cintigrafía de hueso es ideal sólo en los casos con sospecha de metástasis en éste.³⁴

Hoy en día, el estudio con mayor utilidad y precisión, en la evaluación del manejo de metástasis regionales y a distancia, es la tomografía por emisión de positrones (TEP), sin embargo, no todos los pacientes tienen acceso a esta tecnología.⁶

Pronóstico

El factor de pronóstico más importante es el diagnóstico temprano, pues permite que el manejo y tratamiento se realice en un estadio en que la cura sea factible.²⁵ El tiempo promedio entre la primera consulta y el tratamiento es de 10.8 meses; el retraso en la sospecha clínica es el factor principal que impide el tratamiento temprano. La supervivencia a los 10 años de melanomas con grosor inferior a 1 mm (estadio I) es de 85%, mientras que en los pacientes en estadios II, III y IV es de 55%, 36% y 6%, respectivamente.^{14,25,35-36}

Las metástasis en tránsito están asociadas a un pronóstico variable: de 18 a 70% de los pacientes sobrevive a los cinco años, y en pacientes que sólo presentan desarrollo microscópico de metástasis en un ganglio es de 69%, pero si existe ulceración, es de 52%. Por otro lado, si hay alteraciones macroscópicas en más de tres ganglios linfáticos, la sobrevivida a cinco años es de 27%, la cual se reduce a sólo 13% si hay ulceración en el tumor primario. En los pacientes con metástasis a distancia el pronóstico es peor.¹⁴

Tratamiento

La cirugía es el tratamiento principal del melanoma en cualquier sitio. El diagnóstico temprano asociado a procedimiento quirúrgico adecuado es el único tratamiento curativo. En lesiones menores de 2 mm de grosor, bastan márgenes laterales de 1 cm; en lesiones de 2 a 4 mm de grosor es recomendable tomar márgenes laterales de 2 cm; en todos los casos, la cirugía debe profundizarse por lo menos hasta la fascia muscular.³⁷

Los márgenes de 0.5 cm son suficientes como tratamiento del melanoma *in situ*. En los casos de melanoma en mucosas es necesario realizar cirugía con márgenes extensos junto con radioterapia o quimioterapia.³⁸⁻³⁹ Los melanomas subungueales, como en nuestro caso, deben tratarse con amputación del dedo afectado; sin embargo, en estos casos la recurrencia local a pesar del tratamiento en fases tempranas es de 2.1%.³⁷

En los casos donde el resultado del ganglio centinela y/o citología de ganglio sea positiva, la linfadenectomía es el tratamiento indicado. Las metástasis en tránsito son parte de un estadio avanzado de la enfermedad, por lo que la recurrencia después de la disección de ganglios linfáticos varía de 25 a 50%.⁴⁰ El tratamiento es más que nada paliativo, y depende del número, localización y sitio de las lesiones.^{27, 41}

En lesiones únicas es posible la cirugía con márgenes estrechos; en casos con múltiples metástasis es útil la radioterapia, crioterapia, ablación con láser de dióxido de carbono, quimioterapia regional y electroquimioterapia. La ablación con láser de dióxido de carbono se emplea en lesiones menores de 1 cm de diámetro. La amputación no mejora la supervivencia debido a la extensión de la enfermedad.⁵

La quimioterapia regional por medio de perfusión aislada de la extremidad, es el tratamiento de elección para las metástasis en tránsito, pues permite alcanzar concentraciones de 20 a 30 veces mayores que las obtenidas por vía sistémica sin toxicidad regional o sistémica. El fármaco más utilizado es el melfalato, pero en los casos donde no hay respuesta, se indica la combinación del factor de necrosis tumoral α (TNF α) y melfalato.^{5,22,42}

La electroquimioterapia es lo indicado para la paliación de metástasis superficiales cuando las condiciones generales del paciente impiden la perfusión aislada de la extremidad. El índice de respuesta depende de la dosis, con tasas de curación de hasta 82%.⁵

En pacientes con estadios IIB/III se aplican altas dosis de IFN α (20 MU/m² i.v., cinco días por semana durante cuatro semanas, o 10 MU/m², tres días por semana durante 48 semanas, como tratamientos adyuvantes.^{5, 43}

Conclusión

Debido a la historia y presentación clínica del paciente se sospechó de metástasis de melanoma en tránsito, por lo que se realizó biopsia, la cual confirmó el diagnóstico debido a que las lesiones se localizan más allá de 5 cm de distancia de la lesión primaria, entre los ganglios linfáticos regionales y la lesión inicial.

El paciente se encuentra en estadio IIIB-IIIIC; como

las metástasis en tránsito son un marcador biológico de la agresividad del melanoma, el paciente tiene mal pronóstico; no obstante, es preciso realizar una biopsia de ganglio centinela con el objetivo de determinar si hay afección a ganglios linfáticos.

Además, es recomendable realizar radiografía de tórax, TAC de abdomen y torácico para evaluar posibles metástasis a distancia. Sin embargo, la paciente decidió volver al centro hospitalario en donde se realizó la primera cirugía del melanoma maligno. El tratamiento sólo es paliativo, pues la extensión y el número de lesiones no permiten un tratamiento quirúrgico. En la paciente está indicada la quimioterapia regional por medio de la perfusión aislada de la extremidad, con melfalato como terapia inicial. Por último, según la respuesta al tratamiento y su evolución, se puede agregar TNF α u otro tratamiento adyuvante.

Este caso demuestra que la evolución de un paciente sometido a extirpación de un melanoma maligno debe revisarse con cuidado por sus médicos tratantes.

REFERENCIAS

1. Bristow IR, Acland K. "Acral lentiginous melanoma of the foot and ankle: A case series and review of the literature". *J Foot Ankle Res* 2008; 1: 11.
2. Alfeirán A, Escobar G, De la Barreda F y cols. "Epidemiología del melanoma de piel en México". *Cancerología* 1998; 44: 168-174.
3. Gutiérrez Vidrio RM, Cortés Lozano N. "Confrontando el melanoma en el siglo XXI". *Med Cutan Iber Am* 2007; 35(1): 3-13.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. "Cancer statistics, 2009". *CA Cancer J Clin* 2009; 59(4): 225-249. Epub, 27 de mayo de 2009.
5. Tsao H, Cosimi AB, Sober AJ. "Ultra-late recurrence (15 years or longer) of cutaneous melanoma". *Cancer* 1997; 79(12): 2361-2370.
6. High WA, Stewart D, Wilbers CR, Cockerell CJ, Hoang MP, Fitzpatrick JE. "Completely regressed primary cutaneous malignant melanoma with nodal and/or visceral metastases: A report of 5 cases and assessment of the literature and diagnostic criteria". *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(1): 89-100.
7. Hayes AJ, Clark MA, Harries M, Thomas M. "Management of in transit metastases from cutaneous malignant melanoma". *Br J Surg* 2004; 91: 673-682.
8. Acland KM, O'Doherty MJ, Russell-Jones R. "The value of positron emission tomography scanning in the detection of subclinical metastatic melanoma". *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(4): 606-611.
9. Borgstein PJ, Meijer S, van Diest PJ. "Are locoregional cutaneous metastases in melanoma predictable?" *Ann Surg Oncol* 1999; 6(3): 315-321.
10. Hoekstra HJ. "The European approach to in-transit melanoma lesions". *Int J Hyperthermia* 2008; 24(3): 227-237.
11. Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML, Tucker MA. "Acral lentiginous melanoma: Incidence and survival patterns in the United States, 1986-2005". *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(5): 767-771.
12. Saez-de-Ocariz M, Sosa-de-Martínez C, Duran-McKinster C, Orozco-Covarrubias L, Palacios-López C, Ruiz-Maldonado R. "Cutaneous melanoma in private vs. public practices of Mexican dermatologists". *Int J Dermatol* 2008; 47(6): 637-639.
13. Pho L, Grossman D, Leachman SA. "Melanoma genetics: A review of genetic factors and clinical phenotypes in familial melanoma". *Curr Opin Oncol* 2006; 18(2): 173-179.
14. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. "Cutaneous melanoma". *Lancet* 2005; 365(9460): 687-701.
15. Raimondi S, Sera F, Gandini S et al. "MC1R variants, melanoma and red hair color phenotype: A meta-analysis". *Int J Cancer* 2008; 122: 2753-2760.
16. Box NF, Duffy DL, Chen W et al. "MC1R genotype modifies risk of melanoma in families segregating CDKN2A mutations". *Am J Hum Genet* 2001; 69: 765-773.
17. Koomen ER, Joosse A, Herings RM et al. "Is statin use associated with a reduced incidence, a reduced Breslow thickness or delayed metastasis of melanoma of the skin?" *Eur J Cancer* 2007; 43: 2580-2589.
18. Karagas MR, Zens MS, Stukel TA et al. "Pregnancy history and incidence of melanoma in women: A pooled analysis". *Cancer Causes Control* 2006; 17: 11-19.
19. Lea CS, Holly EA, Hartge P et al. "Reproductive risk factors for cutaneous melanoma in women: A case-control study". *Am J Epidemiol* 2007; 165: 505-513.
20. MacKie RM, Bray CA. "Hormone replacement therapy after surgery for stage 1 or 2 cutaneous melanoma". *Br J Cancer* 2004; 90: 770-772.
21. Salopek TG, Slade J, Marghoob AA et al. "Management of cutaneous malignant melanoma by dermatologists of the American Academy of Dermatology. I. Survey of biopsy practices of pigmented lesions suspected as melanoma". *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 441-450.
22. Martínez SH, Padilla LR, Alfeirán RA, León RE, Barra MR, Beltrán OA y cols. "V. Manejo del melanoma recurrente o localmente avanzado (lesiones satélites y en tránsito)". *Gamo* 2005; supl.(2): 24-26.
23. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S et al. "Dermoscopy of pigmented skin lesions: Results of a consensus meeting via the Internet". *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 679-693.
24. Jungbluth A, Busam K, Gerald W, Stockert E, Coplan K, Iversen K et al. "A103: An anti-Melan-A monoclonal antibody for the detection of malignant melanoma in paraffin-embedded tissues". *Am J Surg Pathol* 1998; 22(5): 595-602.
25. Nozaki M, Fukuda R, Kawashima M, Fujii Y, Furuse Y, Yoshida K. "A case of a malignant melanoma with late metastases 16 years after the initial surgery". *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29(2): 109-111.
26. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ et al. "Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma". *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4: 666-684.
27. Cochran AJ. "Melanoma metastases through the lymphatic system". *Surg Clin North Am* 2000; 80(6): 1683-1693.
28. Haffner AC, Garbe C, Burg G et al. "The prognosis of primary and metastasizing melanoma. An evaluation of the TNM classification in 2 495 patients". *Br J Cancer* 1992; 66: 856-861.
29. Voit CA, van Akkooi AC, Schäfer-Hesterberg G et al. "Role of ultrasound (US) and US-guided fine needle aspiration cytology (US-FNAC) prior to sentinel lymph node biopsy (SLNB) in 500 melanoma patients: Reduction of need for SNLB by high US-FNAC SN positive identification rate. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1". *J Clin Oncol* 2007; 25: abstr. 8512.
30. Banfalvi T, Boldizsar M, Gergye M et al. "Comparison of prognostic significance of serum 5-S-cysteinyl dopa, LDH and S-100B protein in stage III-IV malignant melanoma". *Pathol Oncol Res* 2002; 8: 183-187.
31. Gannon CJ, Rousseau DL Jr, Ross MI et al. "Accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy after previous wide local excision in patients with primary melanoma". *Cancer* 2006; 107: 2647-2652.
32. Daldrop-Link HE, Franzius C, Link TM et al. "Whole-body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults: Comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET". *Am J Roentgenol* 2001; 177: 229-236.

33. Buzaid AC, Tinoco L, Ross MI *et al.* "Role of computed tomography in the staging of patients with local-regional metastases of melanoma". *J Clin Oncol* 1995; 13: 2104-2108.
34. Fon GT, Wong WS, Gold RH, Kaiser LR. "Skeletal metastases of melanoma: Radiographic, scintigraphic, and clinical review". *Am J Roentgenol* 1981; 137: 103-108.
35. Swetter SM, Johnson TM, Miller DR, Layton CJ, Brooks KR, Geller AC. "Melanoma in middle-aged and older men: A multi-institutional survey study of factors related to tumor thickness". *Arch Dermatol* 2009; 145(4): 397-404.
36. Betti R, Vergani R, Tolomio E, Santambrogio R, Crosti C. "Factors of delay in the diagnosis of melanoma". *Eur J Dermatol* 2003; 13(2): 183-188.
37. Holmstrom H. "Surgical management of primary melanoma". *Semin Surg Oncol* 1992; 8: 366-369.
38. Cohen LM, McCall MW, Hodge SJ *et al.* "Successful treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma with Mohs' micrographic surgery aided by rush permanent sections". *Cancer* 1994; 73: 2964-2970.
39. Loree TR, Mullins AP, Spellman J *et al.* "Head and neck mucosal melanoma: A 32-year review". *Ear Nose Throat J* 1999; 78: 372-375.
40. Calabro A, Singletary SE, Balch CM. "Patterns of relapse in 1001 consecutive patients with melanoma nodal metastases". *Arch Surg* 1989; 124: 1051-1055.
41. Eggermont AM. "Treatment of melanoma in-transit metastases confined to the limb". *Cancer Surv* 1996; 26: 335-349.
42. Grunhagen DJ, Brunstein F, Graveland WJ *et al.* "One hundred consecutive isolated limb perfusions with TNF-alpha and melphalan in melanoma patients with multiple in-transit metastases". *Ann Surg* 2004; 240: 939-948.
43. Eggermont AM, Gore M. "Randomized adjuvant therapy trials in melanoma: Surgical and systemic". *Semin Oncol* 2007; 34: 509-515.