

Melanoma cutáneo primario. Actualización y énfasis en la importancia del dermatólogo en la detección temprana y su tratamiento oportuno (Primera parte)

Primary cutaneous melanoma: An update depicting the importance in early detection and treatment by the dermatologist (Part one)

Adriana Aguilar Donis*, Daniel Asz Sigall*, Verónica Fonte Ávalos*, Judith Domínguez Cherit*

*Departamento de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

RESUMEN

El melanoma es un tumor maligno que deriva de un grupo de células denominadas melanocitos. Es el cáncer con mayor aumento de incidencia en todo el mundo, y presenta varios factores de riesgo y formas clínicas.

PALABRAS CLAVE: melanoma, factores de riesgo, formas clínicas

ABSTRACT

Melanoma is a malignant tumor derived from a group of cells called melanocytes. It is the cancer with the highest worldwide prevalence and presents many risk factors and clinical forms.

KEYWORDS: melanoma, risk factors, clinical forms

Introducción

El melanoma es un tumor maligno que deriva de un grupo de células productoras de pigmento denominadas melanocitos. Estas células provienen de la cresta neural y se localizan sobre todo en la piel, aunque también están en ojos, oídos, tracto gastrointestinal, leptomeninges y membranas mucosas. Es el cáncer con mayor aumento de incidencia en todo el mundo; es consecuencia de mutaciones en los oncogenes y genes supresores de tumores, con diversos factores de riesgo. La forma clínica más frecuente en nuestro país es el acral lentiginoso.^{1,5}

Epidemiología

En Estados Unidos, el cáncer de piel representa más de 40% de todas las neoplasias malignas, y su incidencia va en aumento.³ A pesar de que el melanoma sólo representa 4% de todos los carcinomas de piel, es responsable de más de 74% de las muertes por cáncer cutáneo.¹ Una persona muere cada hora por melanoma metastático. En 2007, aproximadamente a 59 940 norteamericanos se les diagnosticó melanoma cutáneo invasor, y a 48 290, melanoma

in situ. Se estima que el riesgo de presentar un melanoma invasor es de uno por cada 60 estadounidenses, y melanoma *in situ*, uno por cada 32. En ese mismo año se registraron 8 110 muertes por melanoma.^{1,6}

Es el cáncer con mayor aumento de incidencia mundial, con el primero o segundo lugar en mujeres en edad fértil.⁵

La incidencia mundial del melanoma va en aumento. En 2002 se registraron 160 000 casos y 41 000 muertes. Los países con mayor índice de este padecimiento son Australia y Nueva Zelanda, donde se han llegado a registrar 37.7 casos por cada 100 000 hombres y 29.4 casos por cada 100 000 mujeres, en comparación con 6.4 casos por cada 100 000 hombres y 11.7 por cada 100 000 mujeres en Norteamérica.^{1,6}

En México, el cáncer de piel en nuestro país ocupa el segundo lugar de las neoplasias malignas, con 13.6%.⁷ El Registro Nacional del Cáncer y el Registro Histopatológico de Neoplasias en México de la Secretaría de Salud reportan una incidencia de melanoma de 1 caso por cada 100 000 habitantes.⁷

CORRESPONDENCIA

Judith Domínguez Cherit ■ judom54@hotmail.com

Departamento de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Calzada de Tlalpan 4800, Col. Toriello Guerra, C.P. 14000, Tlalpan, México, DF. Teléfono: 40 00 30 57.

En un artículo publicado en México se realizó una investigación documental retrospectiva que incluyó los datos de los siguientes reportes epidemiológicos: la Lista Básica de Defunciones de los Estados Unidos Mexicanos de 1980 a 1999, el Registro Nacional de Cáncer de 1982 a 1988, el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de 1993 a 1998, y el Boletín de Información Estadística, vol. II, "Daños a la salud", de 1992 a 1999.

Se recabó el número de casos de melanoma cutáneo (MC) y se consideraron factores como edad, género, egresos hospitalarios, letalidad, número de defunciones según grupo de edad y género, y defunciones por MC según entidad federativa. En dicho estudio se observó que el melanoma ocupó el decimonoveno lugar entre los 42 tumores malignos más frecuentes. Se calculó una incidencia de 1.01 por 100 000 habitantes entre 1993 y 1998. Asimismo se determinó que la tasa de mortalidad fue de 0.22 por 100 000 habitantes. Se observó un incremento en la mortalidad tanto en hombres como en mujeres con riesgo de desarrollar esta neoplasia.⁸

Al tomar en cuenta el registro de neoplasias en México y el artículo antes mencionado, la situación en nuestro país es preocupante. En la Clínica de Melanoma, del Instituto Nacional de Cancerología, también se observó un aumento, de casi 500% en los últimos años.⁹ Sin embargo, hay que considerar que estas cifras tal vez subestimen la incidencia real de este tumor, pues muchos tumores en nuestro país no se registran.

Aún se desconoce la causa de este aumento tan escalonado de dicho tipo de cáncer en los últimos 40 años. Se han postulado varias teorías, como una mayor exposición a la radiación natural ultravioleta. La disminución en el costo para realizar vuelos de países con latitudes altas a zonas en el mediterráneo o climas más cálidos también contribuye a esto.

Elwood y colaboradores identificaron los episodios de quemaduras intermitentes como gran factor de riesgo para melanoma. Otro factor es el cambios en la capa de ozono, pero aún no hay datos concluyentes.¹⁰

Es muy difícil asociar los factores de riesgo a un efecto real en la génesis del melanoma, pues hasta la fecha se desconoce el periodo latente entre los factores iniciadores y el desarrollo tumoral. Este periodo quizá sea de décadas.¹⁰

Diffey en Inglaterra¹¹ y De Vries¹² en los Países Bajos predicen que la incidencia del melanoma seguirá en aumento por lo menos durante los próximos 10 años.

Factores de riesgo (Cuadro 1)

El cáncer es consecuencia de mutaciones en los oncogenes y genes supresores de tumores. Estas alteraciones suelen ser eventos somáticos, si bien llegan a presentarse mutaciones germinales que se observan más en familias o cuando hay predisposición a desarrollar cáncer. Por lo general se necesita un proceso en el que se acumulan varias mutaciones en diferentes niveles, como oncogenes o genes supresores de tumor en las células cancerosas.

Cuadro 1. Factores de riesgo de melanoma.

• Fototipos I y II de la clasificación de Fitzpatrick (cabello rubio o pelirrojo, ojos azules o verdes; la piel se quema siempre con exposición solar y nunca se broncea)
• Cambios en un nevo (signo de alarma más importante)
• Nevos atípicos o displásicos (>5 a 10)
• Gran cantidad (>50) y tamaño (>5 mm) de nevos comunes
• Nevo congénito gigante (>20 cm en un adulto)
• Antecedente de melanoma previo o de cáncer de piel no melanoma
• Historia de exposición solar intensa durante la infancia y adolescencia (quemaduras graves con ampollas)
• Historia de melanoma en un familiar de primer grado
• Marcadores genéticos (mutaciones en los genes CDKN2A y CDK4)
• Sexo masculino
• Edad mayor a 50 años
• Presencia de xeroderma pigmentoso o síndrome de nevus displásicos (estas dos genodermatosis confieren 500 a 1000 veces más riesgo de melanoma)
• Inmunosupresión

Entre los diversos factores de riesgo para la génesis del melanoma se identifican los siguientes:

- A) **Raza:** El melanoma es más frecuente en personas de raza blanca (fototipos I y II de la clasificación de Fitzpatrick). Son personas de cabello rubio o pelirrojo, con ojos azules o verdes; su piel siempre se quema a la exposición solar y nunca se broncea. La prevalencia de melanoma en raza negra es de uno por cada veinte blancos y de uno por cada seis en hispanos. A pesar de esto, el índice de mortalidad es más elevado en estas poblaciones, pues presentan mayor frecuencia de melanoma acral lentiginoso y un mayor avance de la enfermedad en el momento del diagnóstico.^{1,13,14}
- B) **Género:** La enfermedad ocurre con mayor frecuencia en hombres; las mujeres tienen mejor pronóstico. En el género masculino predomina en cabeza y tronco, y en el femenino, en extremidades.^{3,13}
- C) **Edad:** El riesgo se incrementa con la edad. Los pacientes de más de 50 años tienen mayor riesgo de padecer melanoma fatal. La edad promedio del diagnóstico es de 53 años.^{1,3,13,14,15}
- D) **Radiación ultravioleta:** Algunos estudios epidemiológicos sugieren que la exposición a la radiación ultravioleta (UVA y UVB) es el factor de riesgo principal de melanoma, pues daña el ADN de los melanocitos. Otros elementos que determinan el riesgo de melanoma son la intensidad y duración de la exposición al sol, la edad en la que ocurre la mayor exposición y el grado de pigmentación de la piel.¹⁶ La luz ultravioleta aumenta el riesgo en poblaciones susceptibles. Son las quemaduras graves durante la infancia las que confieren un mayor riesgo de padecer melanoma.^{2,3}
- E) **Nevos displásicos:** Son nevos grandes (entre 6 y 15 mm de diámetro), con márgenes irregulares y múltiples colores. Ocurren en forma esporádica o familiar. Más de tres nevos displásicos o el síndrome de nevos displásicos con más de 100 lesiones se consideran factores de riesgo.¹⁰ Estos pacientes deben acudir a examen dermatológico cada 3 ó 6 meses, y realizarse una autoexploración completa mensual.^{3,14,15}
- F) **Nevos congénitos:** El riesgo de estos nevos es proporcional al tamaño y número de lesiones. Se estipula que más de 100 nevos melanocíticos comunes es un factor de riesgo.²⁹ Los nevos congénitos gigantes son raros (1 por cada 20 000 recién nacidos vivos), y son éstos los que presentan mayor riesgo de melanoma (5 a 8%).^{2,4,13,15} El melanoma cutáneo primario puede desarrollarse a partir de nevos melanocíticos primarios (displásicos o congénitos), aunque más de 60% de los casos ocurre de *ново*.^{1,13}
- G) **Historia familiar:** De 5 a 10% de los casos de melanoma presenta historia familiar de la enfermedad. En estos pacientes, la edad de inicio es más temprana, la incidencia de nevos displásicos es mayor y corren más riesgo de múltiples melanomas primarios. Se han detectado mutaciones en los genes CDKN2A y CDK4, y en los cromosomas 1p y 9p.^{2,3,4,13} Sin embargo, en su mayor parte, los melanomas son esporádicos y no familiares. En los primeros se han encontrado mutaciones activas en el oncogen NRAS en 21% de las líneas celulares de estos tumores. Estas mutaciones, junto con mutaciones en el oncogen BRAF, son las más comunes reportadas, y ocurren de 10 a 30% de los melanomas primarios, y son coadyuvantes para la proliferación celular.^{5,17} Llama la atención la presencia de mutaciones en BRAF de 60 a 80% de los nevos melanocíticos benignos, pues sugiere una maquinaria compleja y delicada que protege en diversos puntos de la proliferación celular anormal y que se necesitan otras mutaciones para contrarrestar estas barreras moleculares.^{13,18,19,20} Los estudios de biología molecular mencionan otros genes implicados, como el MC1R, proteína que participa en la producción de la eumelanina, responsable de la coloración oscura, y de la feomelanina, responsable del pelo rojo y las efélides. Los genes de alta prevalencia y poca penetración, como las variantes de MC1R, pueden ser relevantes para desarrollar melanoma en comparación con los genes familiares de alta penetración, como CDKN2A y CDK4.^{10,21} Otros genes de pigmentación que tal vez estén relacionados son ciertas variantes de ASIP y TYR.²²
- H) **Historia de cáncer de piel:** El antecedente de melanoma o de cáncer de piel no melanoma aumenta el riesgo de presentar un segundo tumor.¹⁻⁴
- I) **Grupos socioeconómicos de alto ingreso.**¹⁰
- J) **Exposición a pesticidas.**¹⁰
- K) **Ocupación.**¹⁰

- L) *Uso de camas de bronceado*: sobre todo antes de los 30 años de edad.¹⁰

Manifestaciones clínicas

Existen cuatro subtipos de melanoma cutáneo primario: diseminación superficial, nodular, lentigo maligno y acral lentiginoso. Las distinciones entre los subtipos se basan en el patrón de crecimiento histológico, topografía y grado de daño solar.^{1,13}

En México, la mayoría de las series reporta la variedad nodular como la más frecuente, a pesar de que el melanoma acral lentiginoso sea la variedad clínica más observada en la población hispana.^{23,25}

Con excepción del melanoma nodular, el patrón de crecimiento de los demás subtipos se caracteriza por una fase *in situ* con crecimiento radial, sin potencial biológico para metastatizar, que puede durar meses o años antes de la invasión dérmica. Para que exista invasión dérmica se necesitan cambios en los perfiles de expresión génica que permitan al tumor atravesar la membrana basal y avanzar a través de la dermis. Algunos estudios de perfiles de expresión revelan que la ciclina D1 se ve en los melanomas con crecimiento radial en 48% respecto de 14% de expresión cuando se vuelven melanomas con crecimiento vertical. Del mismo modo, el p16INK4a se observa en 89% de melanomas verticales respecto de 71% en los melanomas metastáticos, y el p27KIP1, en 76% de los melanomas radiales respecto de 45% de los melanomas verticales.²⁶

El melanoma *in situ* no necesariamente progresa a melanoma invasor, por lo que la escisión completa del tumor en esta fase es el tratamiento de elección para prevenir invasión y metástasis. Con el tiempo, el crecimiento del tumor se vuelve vertical y aumenta el riesgo de invasión. En el melanoma nodular, la fase de crecimiento vertical es muy temprana.^{1-3,13}

Melanoma de diseminación superficial

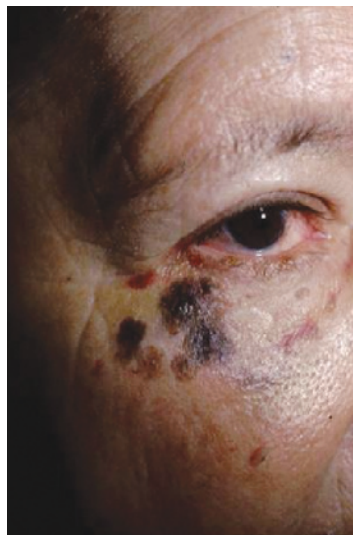
- En hombres, es más común en tronco, y en mujeres, en extremidades inferiores.
- En la población caucásica es el más frecuente en individuos de 30 a 50 años, pues llega a representar 65% de todos los melanomas.²⁷
- Se caracteriza por una neoformación plana o un poco elevada, con bordes irregulares; es asimétrica y de múltiples colores.
- Por lo general mide más de 6 mm de diámetro.
- El tumor presenta variación de colores, como marrón, gris, negro, violáceo, rosa y pocas veces blanco o azul. Esta lesión suele estar bien delimitada,

a excepción de una o más protrusiones irregulares tipo península. La superficie puede tener aspecto de pápula o nódulo, y se extiende varios milímetros por encima de la superficie cutánea.²⁸

- Histológicamente se caracteriza por un componente intraepidérmico que muestra diseminación pagetoide y nidos en todos los niveles de la epidermis. La citología intraepidérmica del tumor es de células epitelioides con citoplasma eosinófilo, ambofílico y abundante; el núcleo puede ser grande o tener nucleolo prominente.^{1,13,15,28}
- Estas células tumorales intraepidérmicas son uniformes y de citología similar. En el componente invasivo dérmico, las células tienen características similares al componente intraepidérmico. A mayor abundancia del tumor dérmico aparece mayor heterogeneidad citológica.²⁸

Léntigo maligno melanoma (fotografía 1):

- La frecuencia de este subtipo va en aumento. Hoy en día representa hasta 27% de todos los melanomas cutáneos en algunos países,²⁷ mientras que en otros representa de 10 a 15%.²⁹
- Se observa sobre todo en mayores de 65 años, y se localiza en cabeza, cuello y brazos (áreas fotoexpuestas).
- Crece poco a poco durante 5 y 20 años.
- La lesión precursora o léntigo maligno es grande (1 a 3 cm de diámetro) y se caracteriza por una mácula hiperpigmentada color marrón oscuro o negro, en la que se observan áreas hipopigmentadas. Cuando ya



Fotografía 1. Léntigo maligno melanoma.

hay invasión dérmica adquiere el nombre de léntigo maligno melanoma, dentro de cuya mancha suele presentar lesiones de aspecto nodular color azul negro.²⁹

- Histológicamente, el componente intraepidérmico se caracteriza por una proliferación de células en la capa basal que se denomina patrón lentiginoso. Las células tumorales dan la impresión de una línea continua de melanocitos atípicos y pueden extenderse a los anexos. La elastosis solar es prominente, y es raro observar la diseminación pagetoide y nidos intraepidérmicos que caracterizan al melanoma de diseminación superficial.^{1,2,13,28}
- Histológicamente es difícil distinguir el léntigo maligno de los melanocitos atípicos que se observan en piel fotodañada, razón por la cual es difícil establecer los márgenes.²⁹

Melanoma nodular

- Afecta de 15 a 30% de los pacientes blancos.
- Representa el segundo lugar en pacientes blancos, después del tipo de diseminación superficial.²⁹
- Predomina en tronco y extremidades.
- El crecimiento es rápido (radial), más o menos de 0.49 mm mensual.²⁹
- Se caracteriza por una neoformación hiperpigmentada en domo o cupuliforme, que se ulcera o sangra al menor traumatismo, aunque puede ser hipomelánico o amelanico hasta en 50% y, por tanto, carecer de pigmentación (fotografía 2).³⁰
- Clínicamente no siempre sigue los patrones diagnósticos del método ABCDE, por lo que la detección temprana es difícil. Incluso se ha propuesto una nomenclatura diferente para este subtipo: EFC (elevado, firme y de crecimiento rápido).³¹



Fotografía 2. Melanoma amelanico.

- El melanoma nodular se caracteriza por un predominio de tumor dérmico. Histológicamente hay ausencia de la fase radial. Puede haber un componente intraepidérmico mínimo, que incluso sugiere la posibilidad de una metástasis dérmica.^{1,6,13,14,29}

Melanoma acral lentiginoso:

- Es el subtipo menos frecuente en la población blanca (1 a 8%).²⁷
- Sin embargo, representa de 29 a 72% de los casos de melanoma en pieles oscuras (africanos, asiáticos e hispanos).
- Los melanomas de este tipo deben cumplir ciertos criterios histológicos definidos por Weyers y colaboradores. Por lo general debe afectar la piel acral, más 5 criterios: ausencia de atrofia epidérmica, ausencia de melanocitos en las porciones superiores de la epidermis, predominio en epidermis de melanocitos independientes y no en nidos, predominio de melanocitos fusiformes en la dermis y evidencia de regresión.³²
- De las lesiones en regiones acrales, 60% reúne estos criterios y se consideran melanomas acrales lentiginosos; el resto, 40%, consta de melanomas de diseminación superficial o melanomas nodulares.
- Este tipo de melanoma es palmoplantar en 60 a 63%. La forma subungueal (otro 40%) se manifiesta como una banda longitudinal pigmentada (melanoniquia) a lo largo de la lámina ungueal; suele ser ancha (más de 4 mm), muy oscura y con distribución irregular del pigmento (fotografía 3). Predomina en el primer dedo del pie.^{27,29}
- Algunos autores sugieren que este tumor tiene antecedente de trauma o fricción, mientras que otros descartan dicha asociación.^{33,34}



Fotografía 3. Melanoma subungueal. Melanoniquia ancha (>4 mm) con distribución irregular del pigmento.

- La diseminación del pigmento melánico a los pliegues ungueales proximal y distal se denomina signo de Hutchinson, el cual es patognomónico de esta variedad.^{1,2,13,15} Se denomina signo de pseudo Hutchinson cuando se observa esta misma pigmentación pero no secundaria a melanoma subungueal, sino a entidades como enfermedad de Bowen, hiperpigmentaciones del lecho o la matriz, nevos, etcétera.³⁵
- La topografía puede favorecer al trauma, y ocasionar ulceraciones en el tumor.
- Los estudios genéticos demuestran que en este tipo de melanoma hay cambios de los melanocitos de campo que a menudo se extienden en la piel normal (tanto clínicos como histológicos); esto ayuda a entender por qué estos melanomas recurren o se “saltan” áreas de piel normal; esto, junto con el retraso en el diagnóstico debido a la topografía, confiere un mal pronóstico.

Por varios años se pensó que esta clasificación de formas clínicas no afectaba mucho el pronóstico o sobrevida, y por tanto su utilidad era limitada, sin embargo, hace poco se encontraron varias anomalías genéticas específicas para cada subtipo tumoral, lo que les otorga importancia de nuevo. Por ejemplo, la prevalencia de mutaciones en c-Kit en melanomas acrales o de mucosas hizo que se recurriese a mesilato de imatinib como tratamiento en estos subtipos. Asimismo, se ha observado que las mutaciones en BRAF se correlacionan con los subtipos histológicos, por lo que ya son también un blanco terapéutico con las proteincinasas activadoras de mitógeno (MAPK). Tal vez en el futuro se creen nuevos esquemas de clasificación con mayor poder para predecir la respuesta a la terapéutica al incorporar patrones de expresión genética y hallazgos morfológicos.²⁹

Otras variantes

Desde 1969 y hasta 2009 hubo pocos cambios en la clasificación clínica del melanoma. En años recientes se agregó la categoría del melanoma lentiginoso de mucosa. Del mismo modo, se han descrito tipos raros que quizá sean subtipos de los otros, como la variedad desmoplásica en lentigo maligno y los melanomas nevoides en la variedad nodular. Algunas excepciones son el melanocitoma epiteloide pigmentado o el melanoma spitzoide. Estos tumores son raros, y su tratamiento se basa en reportes similares.²⁸

El melanoma desmoplásico es un subtipo raro de melanoma de células fusiformes que da una reacción cicatrizal en el tejido y se asocia a neurotropismo. Afecta a adul-

tos fotodañados y predomina en piel cabelluda. Algunos casos se asocian a lentigo maligno. Tiene una mayor tasa de recurrencia local y desde hace poco se cuestiona si en realidad tiene mejor pronóstico frente a otros subtipos. No hay hallazgos dermatoscópicos característicos.²⁹

Rara vez el melanoma es verrucoso y papilomatoso, lo que simularía una verruga, queratosis seborreica o nevo congénito o compuesto. Este subtipo tiene a ocurrir en tronco posterior y extremidades en hombres mayores de 50 años.²⁹

Entre 10 y 35% de los melanomas presenta regresión, término sobre todo histopatológico con que se describe la destrucción parcial del tumor por el infiltrado inflamatorio, lo que genera la consiguiente fibrosis, presencia de melanófagos y grados variables de inflamación y neovascularización. Clínicamente se manifiesta como una parte de aclaramiento parcial del melanoma.²⁹ Los resultados de los estudios en cuanto a pronóstico son muy inconsistentes y, por tanto, es polémica la importancia de la regresión en torno al pronóstico. Algunos consideran que es un factor predictivo independiente del riesgo de positividad en el ganglio centinela, mientras que otros lo consideran dependiente. Existe una gran controversia sobre la extensión y características que deben exigirse a la regresión para que considerarla relevante (algunos autores mencionan que debe existir una regresión completa del componente dérmico en 50%, o incluso en dos tercios de la superficie horizontal del melanoma).^{36,37}

BIBLIOGRAFÍA

1. Swetter S. Malignant melanoma. En <http://www.eMedicine.com>, enero de 2008.
2. Sober A, Chuang T, Duvic M y cols. "Guidelines of care for primary cutaneous melanoma". *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 579-586.
3. Urist M, Soong S. "Melanoma and cutaneous malignancies". En: Sabiston, *Textbook of surgery*, 18a ed, Filadelfia, Saunders, 2008, 241-256.
4. Sampsel JW, Barbera-Guillem E. "Management of cutaneous melanoma". *N Engl J Med* 2004; 351 (10): 998-1012.
5. Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffel D, Fitzpatrick's. *Neoplasms: Cutaneous melanoma. Dermatology in general medicine*, 7a ed, McGraw-Hill, 2008.
6. Desmond RA, Soong SJ. "Epidemiology of malignant melanoma". *Surg Clin North Am* 2003; 83 (1): 1-29.
7. PAC-MG. *Programa de actualización continua para el dermatólogo*, libro 9, 1a ed, 2000.
8. Parada RJ, Corona PB, Dorantes GL. Melanoma maligno cutáneo. Perfil epidemiológico en México. *GAMO* 2003; 17-22.
9. Martínez-Said H, Cuellar-Hubbe M, Barrón Velásquez E y cols. "Epidemiology of cutaneous melanoma in México (1980-2002)". *Eur J Surg Oncol* 2004; 30 (2): 163.
10. MacKie RM, Hauschild A, Eggermon AMM. "Epidemiology of invasive cutaneous melanoma". *Ann Oncol* 2009; 20 (supl. 6): vi1-vi7.
11. Diffey BL. "The future incidence of cutaneous melanoma within the UK". *Br J Dermatol* 2004; 151: 868-872.

12. De Vries E, Van de Poll-Franse LV, Louwman WJ y cols. "Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015". *Br J Dermatol* 2005; 152: 481-488.
13. Miller AJ, Mihm MC Jr. "Melanoma". *N Engl J Med* 2006; 355 (1): 51-65.
14. Oliveria SA, Sachs D, Belasco KT y cols. "Adoption of new technologies for early detection of melanoma in dermatologic practice". *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (5): 955-959.
15. Swetter S. "Dermatological perspectives of malignant melanoma". *Surg Clin North Am* 2003; 83 (1): 77-95.
16. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. "Cutaneous melanoma". *Lancet* 2005; 365: 687-701.
17. Dong J, Phelps RG, Qiao R y cols. "BRAF oncogenic mutations correlate with progression rather than initiation of human melanoma". *Cancer Res* 2003; 63: 3883-3885.
18. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS y cols. "High frequency of BRAF mutations in nevi". *Nat Genet* 2003; 33: 19-20.
19. Uribe P, Wistuba II, Gonzalez S. "BRAF mutation: A frequent event in benign, atypical, and malignant melanocytic lesions of the skin". *Am J Dermatopathol* 2003; 25: 365-370.
20. Sharpless E, Chin L. "The INK4a/ARF locus and melanoma". *Oncogene* 2003; 22: 3092-3098.
21. Binni F, Antignoni I, De Simone P y cols. "Novel and recurrent p14 (ARF) mutations in Italian familial melanoma". *Clin Genet* 2010. Publicado en internet antes de imprimirse.
22. Gudbjartsson DF, Sulem P, Stacey SN y cols. "ASIP and TYR pigmentation variants associated with cutaneous melanoma and basal cell carcinoma". *Nat Genet* 2008; 40: 886-891.
23. Aleifrán Ruiz A, Escobar Alfaro. "Epidemiología del melanoma de piel en México". *Rev Inst Nal Cancerol* 1998; 44 (4): 168-174.
24. Magaña García M. "Melanoma maligno: Aspectos clínicos en la población mexicana". *Dermatología* 1991; 35: 313.
25. Rodríguez CS, Labastida AS. "Aspectos epidemiológicos del melanoma en México". *Cir Cirujanos* 1994; 61: 64.
26. Alonso S, Ortiz P, Pollán M y cols. "Progression in cutaneous malignant melanoma is associated with distinct expression profiles: A tissue microarray-based study". *Am J Pathol* 2004; 164: 193-203.
27. Albreski D, Sloan SB. "Melanoma of the feet: Misdiagnosed and misunderstood". *Clinics in Dermatology* 2009; 27: 556-563.
28. Duncan LM. "The classification of cutaneous melanoma". *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23 (3): 501-513.
29. Chamberlain A, Ng J. "Cutaneous melanoma—atypical variants and presentations". *Aust Fam Physician* 2009; 38 (7): 476-482.
30. Liu W, Dowling JP, Murray W y cols. "Rate of growth in melanomas: Characteristics and associations of rapidly growing melanomas". *Arch Dermatol* 2006; 142: 1551-1558.
31. Kelly JW, Chamberlain AJ, Staples MP y cols. "Nodular melanoma—no longer as simple as ABC". *Aust Fam Physician* 2003; 32: 706-709.
32. Weyers W, Euler M, Diaz-Cascajo C, Schill WB, Bonczkowitz M. "Classification of cutaneous malignant melanoma: A reassessment of histopathologic criteria for the distinction of different types". *Cancer* 1999; 86: 288-299.
33. Feibleman CE, Stoll H, Maize JC. "Melanomas of the palm, sole, and nailbed: A clinicopathologic study". *Cancer* 1980; 46: 2492-2504.
34. Kaskel P, Kind P, Sander S y cols. "Trauma and melanoma formation: A true association?" *Br J Dermatol* 2000; 143: 749-753.
35. Baran R, Kechijian P. "Hutchinson's sign: A reappraisal". *J Am Acad Dermatol* 1996; 34 (1): 87-90.
36. Socrier Y, Lauwers-Cances V, Lamant L y cols. "Histological regression in primary melanoma: Not a predictor of sentinel lymph node metastasis in a cohort of 397 patients". *Br J Dermatol* 2009. Publicado en internet antes de imprimirse.
37. Requena C, Botella-Estrada R, Traves V y cols. "Problems in defining melanoma regression and prognostic implication". *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100 (9): 759-766.