

# Características clínicas e histopatológicas del melanoma nodular y acral lentiginoso en pacientes mexicanos

## Clinical and Histopathological Features of Nodular and Lentiginous Acral Melanoma in Mexican Patients

Araceli Barrera Jácome,<sup>1</sup> Norma Estela Herrera González,<sup>2</sup> Fernando Fernández Ramírez<sup>3</sup> y Patricia Mercadillo Pérez<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dermatóloga, dermatopatóloga.

<sup>2</sup> Profesora-investigadora, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional.

<sup>3</sup> Profesor-investigador, Servicio de Genética, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

<sup>4</sup> Dermatóloga, dermatopatóloga, Jefa del Servicio de Dermatopatología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Fecha de aceptación: abril, 2019

### RESUMEN

El melanoma maligno es la neoplasia derivada de melanocitos atípicos que posee gran capacidad de inducir metástasis, por lo que el diagnóstico temprano es importante. Los subtipos más comúnmente informados en nuestro país son el melanoma nodular y el melanoma acral lentiginoso, sin embargo, no existen reportes acerca de la forma de presentación de estas variedades.

El objetivo de este estudio es describir y comparar las variables clínicas e histopatológicas entre el subtipo nodular y el acral lentiginoso de melanoma en la población mexicana.

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo llevado a cabo en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Se hizo una revisión y recolección de las variables clínicas (edad, sexo, topografía, morfología y tiempo de evolución) e histopatológicas (índice de Breslow, nivel de invasión de Clark, índice mitótico, ulceración, necrosis e invasión linfovascular) de cada uno de los casos. El análisis estadístico consistió en prueba de  $\chi^2$  y prueba exacta de Fisher, así como estimación de OR y prueba *t* de Student.

Se obtuvieron 83 casos, 47 (56.6%) de melanoma nodular y 36 (43.3%) de melanoma acral lentiginoso. La distribución entre los sexos fue muy similar (36.1% y 34% de mujeres en subtipo acral lentiginoso y nodular, respectivamente), con un promedio de edad de 65.7 (DE 14.4) años en la variante acral y 65.3 (DE 14.5) años en la nodular. La localización en el pie mostró 8.8 (OR) veces mayor riesgo de ser subtipo acral lentiginoso, la morfología nodular resultó con un riesgo 33 veces mayor de ser variante nodular y la presentación macular se asoció fuertemente (OR = 27.9) con el subtipo acral lentiginoso. En cuanto a las variables histológicas, sólo se identificaron tres casos (8.3%) *in situ* de melanoma acral lentiginoso, y debido al grosor histológico elevado (mayor a 4 mm) o la presencia de ulceración y necrosis,

### ABSTRACT

Malignant melanoma is a highly metastatic neoplasia. Early diagnosis is vital. The most commonly reported subtypes in our country are nodular and acral lentiginous melanoma, however, there are very few reports about these clinical presentations. The aim of this study is to describe and compare the clinical and histopathological variables between the nodular subtype and acral lentiginous in Mexican patients. This was an observational, descriptive and retrospective study performed at the Dermatopathology Service of Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. We collected data of clinical (age, sex, topography, morphology and evolution) and histopathological variables (Breslow, Clark level, mitotic rate, ulceration, necrosis and lymphovascular invasion). For the statistical analysis,  $\chi^2$  and Fisher exact tests were used, as well as the estimation of OR and Student *t* test.

Eighty-three cases were identified: 47 (56.6%) of nodular melanoma and 36 (43.3%) of acral lentiginous melanoma. Sex distribution was similar (36.1 and 34% of women in both nodular and acral lentiginous subtype, respectively), an average age of 65.7 years (SD 14.4) for the acral variant and 65.3 years (SD 14.5) for the nodular variant. Eight patients had a lesion affected the foot with an 8.8 times higher risk of acral lentiginous subtype OR, nodular morphology was 33 times at a greater risk of being nodular variant and macular presentation was strongly associated (OR = 27.9) with the acral lentiginous subtype.

For histological variables, only three patients of acral lentiginous melanoma (8.3%) were detected *in situ*, and due to the high histological thickness (> than 4 mm), or the presence of ulceration and necrosis, most nodular melanomas (37 cases, 78.7%) had a Breslow not measurable. Breslow average was 0.95 mm (SD 0.64) for acral lentiginous melanoma and 2.59 mm

### CORRESPONDENCIA

Norma Estela Herrera González ■ neherrera@gmail.com ■ Teléfono: 5729 6300, ext. 62823

Av. Salvador Díaz Mirón s/n esq. Plan de San Luis, Col. Casco de Santo Tomás, C.P. 11340, Ciudad de México.

la gran mayoría de los melanomas nodulares (37 casos, 78.7%) presentaban un índice de Breslow no valorable. El índice de Breslow promedio fue de 0.95 mm (DE 0.64) para los casos de melanoma acral lentiginoso y de 2.59 mm (DE 0.88) para los casos de melanoma nodular. Además, se identificó que la variante nodular conlleva un riesgo (OR) 5.9 veces mayor de presentar ulceración histológica y un índice de mitosis promedio de 2.73 por campo de gran aumento (DE 1.34), el cual fue mayor que en el subtipo acral lentiginoso. Sin embargo, este último dato no presentó diferencia estadísticamente significativa.

Concluimos que el subtipo más frecuente en nuestra población hospitalaria fue el melanoma nodular, ambas variantes presentan distribución por sexo y edad similares. La localización en el pie así como la morfología macular se asocian con mayor frecuencia a la variante acral lentiginosa, mientras que la morfología nodular y presencia histológica de ulceración se correlacionan más comúnmente con el subtipo nodular. La gran mayoría de los casos corresponden a un estadio avanzado de la enfermedad y con bajo pronóstico de sobrevida para el paciente.

**PALABRAS CLAVE:** melanoma nodular, melanoma acral lentiginoso, índice de Breslow, nivel de invasión de Clark, índice mitósico, ulceración.

## Introducción

El melanoma maligno es una neoplasia derivada de melanocitos atípicos que afecta la piel en 90% de los casos (melanoma maligno cutáneo), pero es posible que aparezca en mucosas, en el globo ocular, leptomeninges y en el tracto gastrointestinal. Puede o no producir pigmento y posee una gran capacidad de inducir metástasis. Este tumor es la causa de 75% de muertes por cáncer de piel, ya que posee una alta resistencia a la quimioterapia y la radioterapia. El diagnóstico temprano es importante ya que la supervivencia disminuye de manera drástica cuando la neoplasia se profundiza en la dermis.<sup>1-3</sup>

En nuestro país no se cuenta con datos epidemiológicos precisos acerca de su prevalencia, pero sabemos que ocupa el tercer lugar de frecuencia en cáncer de piel (14.1%) después del carcinoma basocelular y el espinocelular.<sup>2</sup> En un estudio retrospectivo del año 2003 se calculó una incidencia de 1.01 por cada 100 mil habitantes, con un incremento calculado de 500% en los últimos años según el Instituto Nacional de Cancerología.<sup>4,5</sup> De acuerdo con las estimaciones de la Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer de 2012, en México la mortalidad por melanoma constituyó 0.8% del total de muertes por cáncer en ese año.

A diferencia de lo reportado internacionalmente, donde para las poblaciones caucásicas la variedad predominante

(SD 0.88) for nodular melanoma. We also identified that the nodular variant carried a risk of histological ulceration (OR) of 5.9 times higher and a mitotic rate average of 2.73 per high-power field (SD 1.34) which was higher than in the acral lentiginous subtype, but without statistical difference. We concluded that nodular melanoma is the most common subtype in our population. Both variants have similar gender and age distribution. Foot location and macular morphology are most frequently associated to the acral lentiginous variant, while nodular morphology and histological ulcerations are most frequently correlated to the nodular subtype. The vast majority of cases in Mexico are diagnosed at an advanced stage of the disease with a very poor prognosis.

**KEYWORDS:** nodular melanoma, acral lentiginous melanoma, Breslow depth, Clark's level of invasion, mitotic rate, ulceration.

es el melanoma de extensión superficial, el subtipo más comúnmente informado en México es el melanoma nodular (constituye de 32 a 49% del total de melanomas) (figura 1), seguido del acral lentiginoso (de 24 a 31%) (figura 2).<sup>4</sup>

Los factores pronóstico de mayor relevancia en el melanoma son:

- I. Nivel de Breslow, que es la distancia de la capa granular hasta el nivel más profundo de la neoplasia medido en milímetros mediante la microscopía de luz. Con-



Figura 1. Melanoma nodular en la pierna de un hombre de 39 años, con múltiples lesiones satélite en la periferia. Índice Breslow mayor a 4 mm y nivel de invasión de Clark V.



Figura 2. Melanoma acral lentiginoso ulcerado en el pie de una mujer de 79 años. Breslow no valorable. Nivel de invasión de Clark III.

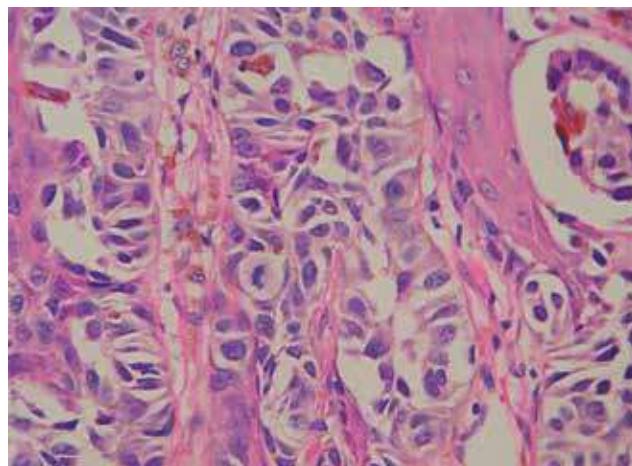


Figura 3. Figura mitótica en campo de gran aumento (flecha). Hematoxilina y eosina 40X.

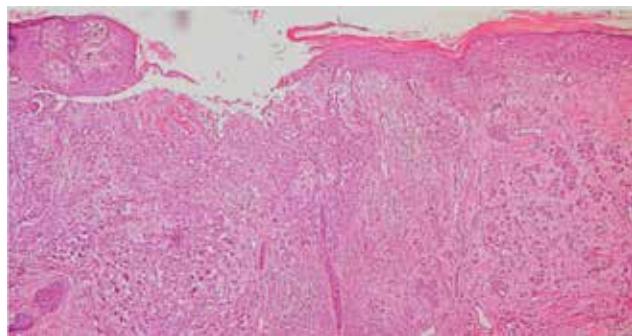


Figura 4. Melanoma acral lentiginoso en fase de crecimiento vertical con área de ulceración (flecha). Breslow no valorable. Nivel de invasión de Clark III. Hematoxilina y eosina 10X.

tinúa siendo el indicador pronóstico más importante en la sobrevida del melanoma cutáneo primario. Sin embargo, existen situaciones que impiden obtener un nivel de Breslow fidedigno, como la presencia de ulceración del epitelio, lesiones densamente pigmentadas o muy invasivas en las que la medición puede estar sobre o subestimada. Los estudios muestran que la sobrevida a 10 años para los tumores <1.0 mm es de 92%, de 80% en los pacientes con 1.01-2.0 mm, 63% para los de 2.01-4.0 mm y de 50% para los sujetos con >4.0 mm.<sup>6-9</sup>

2. Índice mitótico, es decir, el número máximo de mitosis por mm cuadrado encontradas dentro del tumor. La base de datos de la American Joint Committee on Cancer sugiere que el umbral de al menos una mitosis por mm cuadrado (1/mm<sup>2</sup>) es el que posee la mayor correlación con la sobrevida en el melanoma<sup>6-9</sup> (figura 3).
3. Presencia de ulceración histológica, que se refiere a la pérdida total de la epidermis y parcialmente de dermis. La sobrevida a cinco años en pacientes en etapas iniciales sin ulceración es de 88%, comparado con 55% en los pacientes con ulceración histológica presente y en etapas avanzadas es de 53% vs. 12% en los pacientes sin y con úlcera histológica, respectivamente<sup>6-9</sup> (figura 4).
4. Ganglio centinela, que consiste en la escisión y estudio histológico de los ganglios linfáticos de drenaje primarios de la región cutánea, los cuales se hacen evidentes mediante la inyección de un medio colorante (como el azul patente) o un radiofármaco. Internacionalmente se acepta que esta exploración se realice a los pacientes que tienen un nivel de Breslow  $\geq 1$  mm. La positividad (presencia de células malignas) parece tener mayor relevancia en el pronóstico del paciente, pero ningún efecto en la sobrevida del mismo.<sup>6-9</sup>

Otra característica histológica que se reporta con frecuencia es el nivel de invasión de Clark, el cual describe el grado de profundidad de la neoplasia. El nivel I corresponde a lesión intraepitelial (*in situ*), el II a dermis papilar, el III a dermis reticular superior; el IV a dermis reticular inferior, y el V a tejido celular subcutáneo. Sin embargo, el nivel de Clark carece de peso suficiente como para considerarse un factor pronóstico confiable.

Este estudio tiene como objetivo describir y comparar las variables clínicas e histopatológicas entre el subtipo nodular y el acral lentiginoso de melanoma en la población mexicana.

### Material y métodos

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en donde se evaluaron los casos de melanoma maligno nodular y acral lentiginoso diagnosticados en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, en el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2014.

Se realizó una revisión y recolección de las variables clínicas (edad, sexo, topografía, morfología y tiempo de evolución) e histopatológicas (índice de Breslow, nivel de invasión de Clark, índice mitósico, ulceración, necrosis e invasión linfovascular) de cada uno de los casos.

El análisis estadístico para las variables cualitativas consistió en prueba de  $\chi^2$  y prueba exacta de Fisher, así como estimación de OR; las variables cuantitativas se analizaron con la prueba  $t$  de Student.

## Resultados

Se encontró un total de 83 casos, 47 de melanoma nodular y 36 de melanoma acral lentiginoso. En las tablas 1 y 2 se muestran las características clínicas e histopatológicas.

## Discusión

El melanoma nodular fue el reportado con más frecuencia, comparado con el acral lentiginoso (56.6 vs. 43.3%). Esto concuerda con lo descrito previamente a nivel nacional. Sin embargo, esta predominancia puede estar sujeta a cierta subjetividad del observador, ya que algunos melanomas acrales en fase de crecimiento vertical erróneamente pueden ser clasificados como nodulares. Por definición, los melanomas puramente nodulares se constituyen de un crecimiento vertical exclusivo y carecen casi por completo de diseminación horizontal. Por lo que es posible que las cifras de frecuencia del melanoma nodular estén sobreestimadas.

Al contrastar las variables clínicas de los pacientes, detectamos preferencia por el sexo femenino, 23 (63.8%) contra 13 (36.1%) en los melanomas acrales, y 31 (66%) contra 16 (34%) en los nodulares. En Latinoamérica esta preferencia parece ser similar en varios países.<sup>10</sup> Es posible que esto se deba a que en general las mujeres tienden a acudir con más facilidad a los servicios médicos que los hombres, o que reconocen mejor las lesiones sospechosas.

La edad de diagnóstico fue muy similar en ambos grupos, con predominio en pacientes de edad avanzada, 65.7 años (DE 14.4) y 65.3 (DE 14.5) años para acral lentiginoso y nodular, respectivamente; en este grupo de edad en particular se ha reportado una mortalidad alta tras el diagnóstico, tanto en las poblaciones latinoamericanas como a nivel mundial.<sup>10</sup>

El tiempo de evolución mostró una gran variabilidad, siendo un poco más breve en los casos nodulares (me-

**Tabla 1.** Características clínicas de los 83 pacientes diagnosticados en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México (enero 2010-diciembre 2014)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	M. ACRAL LENTIGINOSO N = 36	M. NODULAR N = 47	PRUEBA ESTADÍSTICA P =
Sexo			$\chi^2$ 0.845
• Hombre	13 (36.1%)	16 (34.0%)	
• Mujer	23 (63.8%)	31 (66.0%)	
Edad media (años)	65.7 (DE 14.41)	65.3 (DE 14.52)	t Student 0.562 (IC -4.54 a 8.29)
Evolución media (meses)	26.9 (DE 30.41)	18.7 (DE 23.76)	t Student 0.537 (IC -9.13 a 17.39)
Topografía		*	$\chi^2$ <0.0001
• Cabeza	0	11 (23.9%)	
• Tronco	0	4 (8.7%)	
• Brazo	0	4 (8.7%)	
• Mano	6 (16.7%)	5 (10.9%)	
• Muslo	0	2 (4.3%)	
• Pierna	0	3 (6.5%)	
• Pie	30 (83.3%)	17 (37%)	
Morfología			$\chi^2$ <0.0001
• Nodular	3 (8.3%)	36 (76.6%)	
• Placa	7 (19.4%)	7 (14.9%)	
• Macular	26 (72.2%)	4 (8.5%)	
Tamaño clínico media (cm)	2.61 (DE 1.25)	2.02 (DE 1.24)	t Student 0.084 (IC -0.08 a 1.06)
Ganglio palpable			Exacta de Fisher 1.0
• No	36 (100%)	46 (97.9%)	
• Sí	0	1 (2.1%)	
Resección previa			Exacta de Fisher 1.0
• No	31 (88.6%)	41 (87.2%)	
• Sí	4 (11.4) *	6 (12.8%)	

dia 18.7 meses DE 23.7) que en los acrales (26.9 meses DE 30.4), no obstante, el análisis estadístico no confirmó esta diferencia. El momento de aparición de estas lesiones es uno de los datos que con mayor dificultad pueden ser fidedignos. La falta de información acerca del melanoma, y en general del cáncer de piel en nuestra población, hace poco frecuente la autoexploración, sobre todo en sitios inaccesibles y cubiertos, como la piel cabelluda, la espalda, la región perianal y la planta de los pies.

Como era de esperarse, la localización en el pie constituyó el lugar más afectado con más frecuencia, tanto en la variedad acral lentiginoso (30 casos, 83.3%) como en la

**Tabla 2.** Características histopatológicas de los 83 pacientes diagnosticados en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México (enero 2010-diciembre 2014)

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLOGÍCAS	M. ACRAL LENTIGINOSO N = 36	M. NODULAR N = 47	PRUEBA ESTADÍSTICA P=
Invasividad	3 (8.3%) • <i>In situ</i> • Invasivo	33 (91.7%) 0 47 (100%)	Exacta de Fisher 0.78
Grosor de Breslow (mm)	0.95 (DE 0.64)	2.59 (DE 0.88)	t Student <0.0001 (IC -2.16 a -1.12)
Nivel de Clark	2.07 (DE 0.61)	3.27 (DE 0.64)	t Student <0.0001 (IC -1.64 a -0.92)
Mitosis (número por campo de gran aumento)	2.22 (DE 0.89)	2.73 (DE 1.34)	t Student 0.134 (IC -1.21 a 0.16)
Ulceración	31 (86.1%) • Ausente • Presente	5 (13.9%) 24 (51.1%) 23 (48.9%)	Exacta de Fisher <0.001
Necrosis	31 (86.1%) • Ausente • Presente	5 (13.9%) 24 (51.1%) 23 (48.9%)	Exacta de Fisher <0.001
Invasión linfovascular	34 (94.4%) • Ausente • Presente	2 (5.6%) 42 (89.4%) 5 (10.6%)	Exacta de Fisher 0.69

variedad nodular (17 casos, 37%). En el análisis del OR, la localización en el pie obtuvo un riesgo 8.8 veces mayor de asociarse con el subtipo acral lentiginoso ( $p<0.0001$ ). En cuanto a la morfología, la presentación macular fue significativamente más común en los melanomas acrales lentiginosos ( $OR = 27.9$   $p<0.0001$ ), mientras que en el melanoma nodular imperaba la presentación nodular ( $OR = 33$   $p<0.0001$ ). El antecedente de traumatismo previo es un factor etiológico controvertido en la localización en el pie, donde la exposición solar es mínima. Asimismo se ha señalado la presencia de un nevo previo en las plantas como un posible factor de riesgo en algunos estudios de casos y controles.<sup>11</sup>

Desafortunadamente sólo se reportaron tres casos *in situ* (3.6% del total de ambas variantes), los cuales correspondían a melanomas acrales y el resto eran casos con un grado importante de invasividad. La presencia histológica de ulceración y necrosis se correlacionan más frecuentemente con el subtipo nodular ( $OR = 5.9$   $p<0.001$ ).

En cuanto al índice de Breslow, obtuvimos una media de grosor histológico de 0.95 mm (DE 0.64) para el

subtipo acral *vs.* 2.59 mm (DE 0.88) en el subtipo nodular, lo que nos indica que esta última variante se presenta con una mayor profundidad al momento del diagnóstico ( $p<0.0001$ , IC -2.16 a -1.12) (figura 5). Sin embargo, cabe aclarar que dicho índice no se pudo medir en 37 de los melanomas nodulares (78.7%) y sólo en nueve (25%) de los acrales lentiginosos, esto debido a la presencia de ulceración y necrosis (carencia de estrato granuloso) o a que presentaban un grosor histológico mayor a 4 mm, en donde la medición pierde confiabilidad. En estos casos se utilizó como medida de comparación el nivel de invasión de Clark (figura 6), corroboramos que el melanoma nodular presenta una invasión mayor comparado con el acral lentiginoso [(3.2 DE 0.64) *vs.* (2.07 DE 0.61)  $p<0.0001$ , IC -1.64 a -0.92]. En un estudio de 639 casos realizado en Brazil se reportó que la mayoría de ellos eran gruesos y ulcerados, lo que denota, al igual que en nuestros pacientes, un mal pronóstico.<sup>10</sup>

En un estudio descriptivo realizado en España se encontró que existe un importante retraso en el diagnóstico del melanoma acral lentiginoso. Esto se debe tanto a los pacientes, que pueden demorar hasta un año en acudir a revisión, como a los médicos que no sospechan el diagnóstico y pueden retrasar la toma de biopsia durante varios meses.<sup>12</sup>

Como se mencionó antes, existe una falta de conocimiento por parte de la población acerca de la importancia del diagnóstico temprano del melanoma, por lo que es muy frecuente que acudan en etapas muy avanzadas de la enfermedad, cuando el pronóstico generalmente es desalentador. En Colombia se ha reportado que en las comunidades rurales, así como en las mujeres de edad avanzada, son en las que más tarde se realiza la detección de melanoma por parte del dermatólogo. En Argentina se encontró que la falta de un seguro médico, tanto público como privado, se asocia con un diagnóstico tardío de la enfermedad.<sup>10</sup> Es probable que en México, con la gran variedad de estratos socioeconómicos existentes, los niveles más bajos de la población tengan dificultad para acceder a la revisión dermatológica de manera pronta.

### Conclusiones

El melanoma nodular fue el más comúnmente diagnosticado en comparación con el acral lentiginoso. Ambos tienen similitudes de presentación en su distribución por

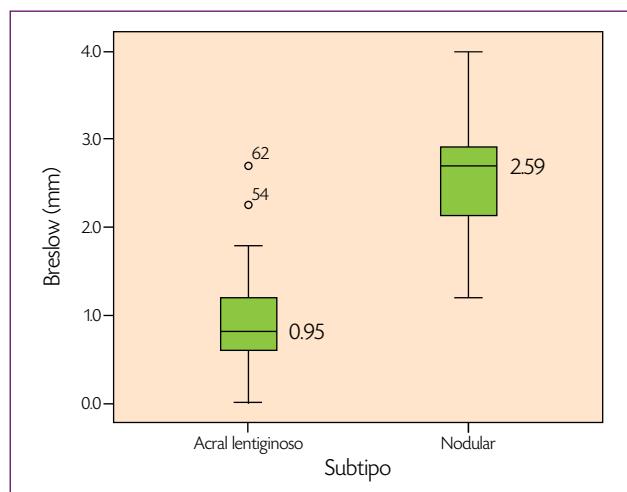


Figura 5. Índice de Breslow promedio en los casos de melanoma nodular y acral lentiginoso.

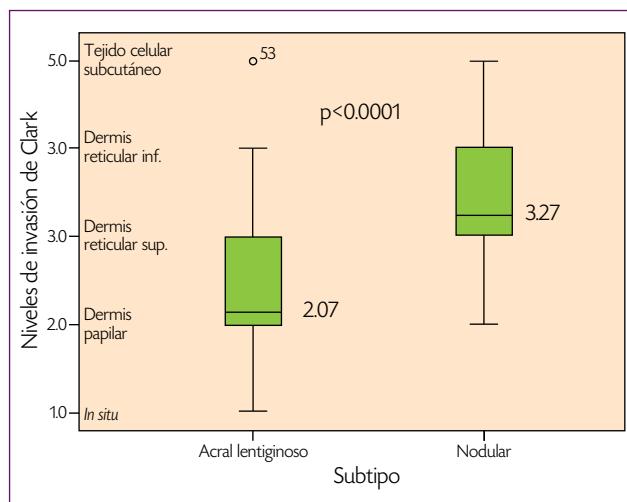


Figura 6. Nivel de invasión de Clark promedio en los casos de melanoma nodular y acral lentiginoso.

sexo y edad. La localización en el pie así como la morfología macular se asocian con mayor frecuencia a la variante acral lentiginosa, mientras que la morfología nodular y la presencia histológica de ulceración se correlacionan más usualmente con el subtipo nodular. Por desgracia, una gran proporción de los melanomas evaluados presentaban un índice de Breslow elevado, con grosor histológico mayor a 4 mm o con ulceración y necrosis, lo cual corresponde a un estadio avanzado de la enfermedad y con bajo pronóstico de sobrevida para el paciente. Esto refleja la necesidad imperante de mayor difusión de la entidad, para que el paciente y el médico reconozcan lesiones sospechosas de manera temprana y se pueda realizar un tratamiento precoz.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gutiérrez RM, Cáncer de piel, *Rev Fac Med UNAM* 2003; 46:166-71.
2. De la Fuente-García A y Ocampo-Candiani J, Melanoma cutáneo, *Gac Méd Méx* 2010; 146:126-35.
3. Eggermont A, Spatz A y Robert A, Cutaneous melanoma, *Lancet* 19 de septiembre de 2013, en línea, DOI:10.1016/S0140-6736(13)60802-8.
4. Gutiérrez RM y Cortés N, Confrontando al melanoma en el siglo XXI, *Med Cutan Iber Lat Am* 2007; 35:3-13.
5. Martínez-Said H, Cuéllar-Hubbe M, Barrón Velásquez E, Padilla RA, Herrera-Gómez A, López Graniel CM, De la Garza SJ y Mohar Be-tancourt A, Epidemiology of cutaneous melanoma in México (1980-2002), *Eur J Surg Oncol* 2004; 30:163-9.
6. Cockerell CJ, The pathology of melanoma, *Dermatol Clin* 2012; 30: 445-68.
7. Callender GG, Egger ME, Burton AL, Scoggins CR, Ross MJ, Stromberg AJ et al, Prognostic implications of anatomic location of primary cutaneous melanoma of 1 mm or thicker, *Am J Surg* 2011; 202:659-65.
8. Wisco OJ y Sober AJ, Prognostic factors for melanoma, *Dermatol Clin* 2012; 30:469-85.
9. Egger ME, Dunki-Jacobs EM, Callender GG, Quillo AR, Scoggins CR, Martin II RCG et al, Outcomes and prognostic factors in nodular melanomas, *Surgery* 2012; 152:652-60.
10. Schmerling RA, Loria D, Cinat G, Ramos WE, Cardona AF, Sánchez JL et al, Cutaneous melanoma in Latin America: the need for more data, *Rev Panam Salud Pública* 2011; 30:431-8.
11. Durbec F, Martin L, Derancourt C y Grange F, Melanoma of the hand and foot: epidemiological, prognostic and genetic features. A systematic review, *Br J Dermatol* 2012; 166:727-39.
12. Pereda C, Traves V, Requena C, Serra-Guillén C, Llombart B, Sanmartín O et al, Estudio descriptivo de la presentación clínica del melanoma lentiginoso acral, *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104:220-6.