

Comportamiento del Melanoma cutáneo basado en informes histopatológicos en la provincia Matanzas

Behavior of cutaneous melanoma in the province of Matanzas based
on histopathology reports

Meilyn Fernández Martori^{1*}

Yisel Piña Rodríguez²

Mildrey Hernández García²

Yohan Amador García²

Alfredo Jesús Perera Calderín³

¹Policlínico "Carlos J. Finlay". Colón. Matanzas, Cuba.

²Hospital Universitario Comandante "Faustino Pérez Hernández". Matanzas, Cuba.

³Universidad de Ciencias Médicas "Juan Guiteras Gener". Matanzas, Cuba.

*Autor para la correspondencia: fmeilyn.mtz@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La incidencia del melanoma cutáneo ha ascendido en los últimos años en Cuba y existe un subregistro en los reportes estadísticos.

Objetivo: Determinar el comportamiento clínico, histológico y epidemiológico del melanoma cutáneo.

Método: Se realizó un estudio observacional descriptivo basado en 59 informes histopatológicos procedentes del departamento de anatomía patológica de los hospitales de Matanzas desde el 2011 al 2016. Se evaluaron las variables: edad, sexo, año de

diagnóstico, fototipo, topografía, tipos histológicos, estadio e indicadores histológicos. Se creó una base de datos en Microsoft Excel y se utilizó el paquete estadístico SAS 9.0 versión Windows. Se utilizaron medidas de posición, dispersión y Chi cuadrado.

Resultados: El melanoma aumentó su incidencia y el número de reportes se acercó a la tasa media nacional al finalizar el quinquenio. Prevalece en mujeres y en edades medias de la vida. En los hombres afecta más el tronco y en las mujeres las extremidades. Las variantes extensivas superficiales y nodulares fueron las más representadas. Predominó la enfermedad localizada (estadios I- II), aunque con intervalos de Breslow entre 2,01- 4 mm. De los tres indicadores claves fue el índice de Breslow el más descrito y estuvo presente en el 70 % de los informes.

Conclusiones: La epidemiología del melanoma se nutre de los informes histopatológicos y su contribución es favorable cuando todos sus parámetros son descritos. Sin embargo, cuando la información es insuficiente repercute en la morbilidad de la enfermedad.

Palabras clave: histopatología; cáncer cutáneo; índice de Breslow; melanoma.

ABSTRACT

Introduction: Incidence of cutaneous melanoma has risen in recent years in Cuba, and there is under-reporting of cases.

Objective: Determine the clinical, histological and epidemiological behavior of cutaneous melanoma.

Methods: An observational descriptive study was conducted based on 59 histopathology reports issued by Anatomic Pathology departments of Matanzas hospitals from 2011 to 2016. The variables considered were age, sex, year of diagnosis, phototype, topography, histological type, stage and histological indicators. A database was created in Microsoft Excel and use was made of the statistical package SAS version 9.0 for Windows. Measures of position, dispersion and chi-square were used.

Results: Melanoma increased its incidence at the end of the five-year period, the number of reports approaching the mean national rate. The condition prevailed in women and in middle ages. The most common locations were the trunk in men and the

extremities in women. The superficial spreading and nodular variants were the best represented. Localized disease (stages I - II) prevailed, though with Breslow's intervals of 2.01 - 4 mm. Of the three key indicators considered, Breslow's index was the most commonly described, appearing in 70% of the reports.

Conclusions: Melanoma epidemiology is informed by histopathology reports, and its contribution is favorable when all its parameters are described. However, when information is insufficient it affects the morbidity of the condition.

Keywords: histopathology; skin cancer; Breslow's index; melanoma.

Recibido: 03/07/2016

Aceptado: 12/08/2016

INTRODUCCIÓN

El melanoma, tumor maligno de piel derivado de los melanocitos, es el más agresivo de los cánceres cutáneos.⁽¹⁾ Su frecuencia se ha incrementado desde hace 20 años, y se estima que en EE.UU. se diagnostican 70 000 nuevos casos al año. Es la causa de muerte de casi 10 000 personas anualmente.^(2,3) *Auckland* en Nueva Zelanda, ostenta una morbilidad de 33,6 x 100 000 habitantes. Las cifras más bajas se citan en las poblaciones asiáticas: China, India, Japón y Singapur con 0,5 x 100 000 habitantes.⁽⁴⁾

En América Latina no existen estadísticas fidedignas y las estimaciones de la International Agency for Research on Cancer muestran una variabilidad que va de 0 x 100 000 habitantes en Belice, 2 x 100 000 habitantes en México, y hasta 7,6 x 100 000 habitantes en Uruguay.⁽⁵⁾

Cuba exhibe una tasa de 1 x 100 000 habitantes, con un promedio de 130 casos en el año, y aunque no se considere un problema de salud por su frecuencia, existen ambigüedades con respecto a su manejo, que elevan la mortalidad.

En reflexiones sobre el melanoma cutáneo en Cuba, *Osorio M y otros* exponen cinco problemas: insuficiente información a la población acerca de los peligros de la radiación solar, insuficiente información a los futuros médicos acerca de la enfermedad, tratamiento inicial inadecuado, informes de diagnóstico anatomopatológico con datos insuficientes y selección terapéutica inadecuada.⁽⁶⁾

La clasificación clínico-patológica del melanoma incluye seis grupos y está basada en la propuesta de *Clark y McGovern* hace más de 30 años. Lo clasifican en: léntigo de melanoma maligno, melanoma extensivo superficial, melanoma nodular, lentiginoso acral, melanoma desmoplásico (neurotrópico) y un grupo misceláneo. La incidencia de los dos últimos es rara. Al grupo misceláneo pertenecen el melanoma nevoide, melanoma en un nevus azul, melanoma de células pequeñas, melanoma mixoide, de células de balón, y de células de signo de timbre. También el melanoma amelanótico, para unos es considerado una variante nodular y para otros, una forma especial. Se han descrito otras formas histopatológicas especiales.^(6,7)

El Colegio de Patólogos Americanos (*College of American Pathologists*), elaboró un protocolo para el examen de biopsias de pacientes con melanoma de piel, basado en la *7th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) Staging System (AJCC/UICC TNM)*, de enero 2016. Los parámetros que deben estar presentes son: tamaño del tumor, nódulos macroscópicos satélites, tipo histológico, máximo espesor del tumor, nivel anatómico, ulceración y márgenes. En tumores invasivos: índice mitótico, microsateletosis, invasión linfática, vascular y perineural, infiltración linfocitaria, fase de crecimiento y nódulos linfáticos. La clasificación del TNM_p (tumor, ganglios, metástasis) por histopatología_(p), incluye un modelo en el cual cada parámetro define su forma de recoger los datos, lo que estandariza el informe.⁽⁷⁾

El proceso del diagnóstico histopatológico requiere del esfuerzo conjunto del médico que envía la pieza y describe las características clínicas de la lesión, además de otros

datos referentes al paciente y a la experiencia y competencia del anatomopatólogo que dará la conclusión diagnóstica. Este especialista, necesita en ocasiones consultar sin prejuicios a otros colegas, ya que en la mayoría de los casos el melanoma representa un diagnóstico difícil.

En la Conferencia Internacional de Graz (Austria) en el año 2000, donde se dieron cita los principales expertos en el diagnóstico de melanoma, resultó interesante conocer que cada patólogo cometió un promedio de 10 errores en la lectura de las láminas, y que la concordancia entre todos no sobrepasó el 50 %.⁽⁶⁾

Es una hipótesis el subregistro de melanoma cutáneo y su epidemiología en Matanzas. Esta motivación nos lleva a realizar la investigación con el objetivo de determinar el comportamiento clínico, epidemiológico e histopatológico del melanoma, basado en los informes histopatológicos de seis años.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo y retrospectivo de los informes histopatológicos con diagnóstico de melanoma desde enero de 2011 a diciembre de 2016 procedentes de todas las unidades hospitalarias con departamento de anatomía patológica en la provincia de Matanzas.

La muestra estuvo constituida por 59 informes histopatológicos de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo. Las variables evaluadas fueron: edad, sexo, fototipo, topografía, tipos histológicos, estadios, índice de Breslow (IB), e indicadores histológicos del informe de anatomía patológica. La estadificación por TNM (tumor, ganglios, metástasis) empleada fue la histológica e incluye los estadios: 0, IA, IB, IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC y IV.^(3,8,9) La enfermedad se agrupa según el *American Joint Committee of Cancer (AJCC)*, en enfermedad localizada (I-II), enfermedad metastásica regional (III) y metástasis a distancia (IV)⁽²⁾ El índice de Breslow: □ 1 mm, 1,01- 2 mm, 2,01- 4 mm y > 4 mm.⁽³⁾ Los indicadores explorados en las biopsias fueron: margen, microsateletosis, nivel de Clark, desmoplasia, tipo histológico, crecimiento, invasión

vascular, linfática y perineural, respuesta inflamatoria y regresión tumoral. Se precisó la presencia o ausencia de todos estos indicadores.

La información se obtuvo de los archivos de historias clínicas de consultas de tumores periféricos, y libros de anatomía patológica de todos los hospitales con departamento de anatomía patológica. Se creó una base de datos realizada en Microsoft Excel. Se aplicaron técnicas de análisis descriptivo, se utilizaron frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas. Se calculó la media, el rango y la desviación estándar para la edad. Se utilizó la prueba de Chi Cuadrado para relacionar las variables topografía y sexo. Se empleó el sistema estadístico SAS versión 9.0 para Windows.

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes, y que todos los pacientes recibieron información suficiente y dieron su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

RESULTADOS

La incidencia del melanoma cutáneo en la provincia de Matanzas ha ascendido en los últimos años, de 12 casos en el 2011 a 22 en el último año. Los informes histopatológicos en los libros de anatomía patológica no coinciden con este comportamiento, aunque con el paso de los años esta diferencia ha sido menos significativa (Fig. 1).

Las mujeres están más representadas (57,6 %) y predominan las edades entre 51 y 70 años. Un 88,2 % de los afectados son blancos. En el tronco y las extremidades se ubican más de la mitad de las lesiones con igual número (18 pacientes; 30,5 %). Sin embargo, al analizar esta variable por sexo, se observa que en los hombres prevalece el tronco con 12 lesiones (66,7 %) y en las mujeres, las extremidades con 16 lesiones (88,9 %).

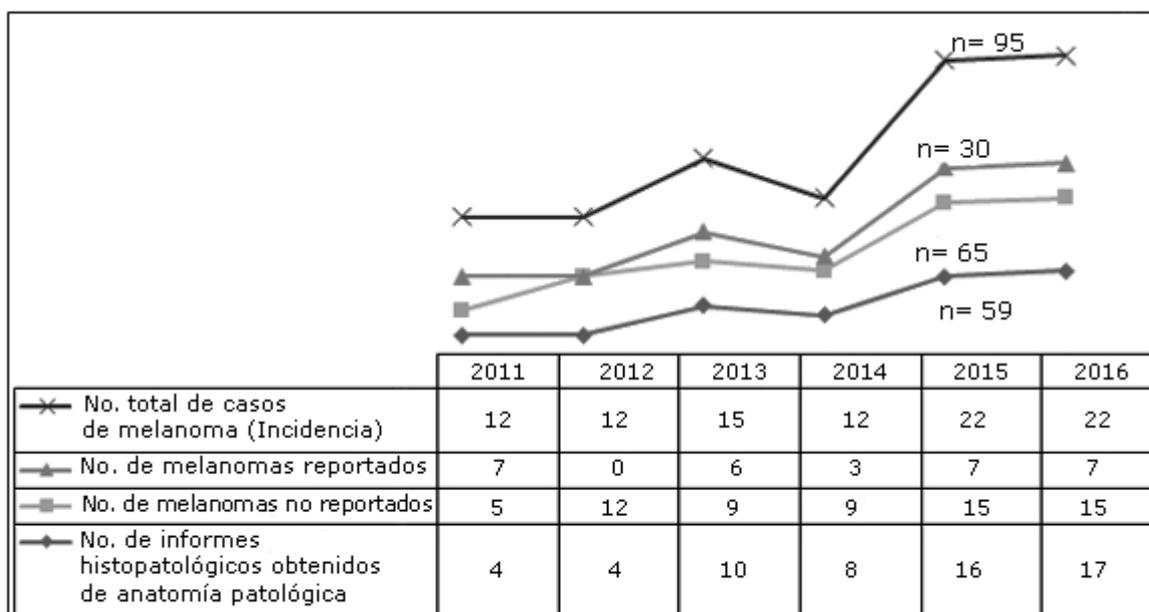


Fig. 1 - Distribución del número de casos de melanoma. Matanzas (2011-2016).

Existe relación entre las variables localización y sexo, con un 95 % de confianza ($p= 0,0039 < 0,005$). El 67,8 % del total de este tipo de cáncer de piel fue clasificado por su tipo histológico, y son las variantes nodular y extensiva superficial las más frecuentes con 25,4 % y 23,7 % respectivamente. Un 79,7 % del total (47 casos) fueron estadiados, con predominio de la enfermedad localizada (estadio I- II) representada por 40 melanomas (85,1 %). El IB fue declarado en 41 informes con un predominio del intervalo entre 2,02- 4 mm. Al relacionarlo con el sexo, los hombres tienden a tener un índice mayor que las féminas después de los 2 mm (66,6 % vs 52,2 %), y a la inversa, con un índice menor de 2 mm (33,4 % vs 47,8 %) (tabla 1).

De los estadiados, un 55,3 % de ellos (26 melanomas) se hallaban en un estadio II. Hacia estadios de bajo riesgo se ubica un 40,4 % de los casos, 29,8 % en estadio I (14 lesiones) y un 10,6 % (5 lesiones) in situ. Hacia estadios agresivos, una lesión en cada estadio (III y IV) con 2,1 % para ambos. La variante nodular fue el 60,8 % de los tipos histológicos del estadio II (Fig. 2).

Tabla 1. Distribución de los pacientes según los informes histopatológicos de melanoma por sexo y variables clínico-epidemiológicas

Variables	Masculino No. (%)	Femenino No. (%)	Total No. (%)
Grupos de edades (años)	n= 25 (42,4)	n= 34 (57,6)	n= 59 (100)
15 - 30	0 (0)	1 (100)	1 (1,7)
31 - 50	6 (33,3)	12 (66,7)	18 (30,5)
51 - 70	14 (48,3)	15 (51,7)	29 (49,2)
71 - 90	5 (45,5)	6 (54,6)	11 (18,6)
Media ± DS: 57,4 ± 13,6 rango:(20 - 87)	-	-	-
Fototipo II	11 (44,0)	14 (41,2)	25 (42,4)
Fototipo III	11 (44,0)	16 (47,1)	27 (45,8)
Localización			
Cabeza	2 (28,6)	5 (71,4)	7 (11,9)
Tronco	12 (66,7)	6 (33,3)	18 (30,5)
Extremidades	2 (11,1)	16 (88,9)	18 (30,5)
Pie	9 (56,3)	7 (43,7)	16 (27,1)
Chi ² (13.3627) p= 0,0039 < 0,005	-	-	-
Tipo histológico			
Lentigo melanoma maligno	3 (60,0)	2 (40,0)	5 (8,47)
Melanoma extensivo superficial	5 (35,7)	9 (64,3)	14 (23,7)
Melanoma lentiginoso acral	3 (50,0)	3 (50,0)	6 (10,2)
Melanoma nodular	6 (40,0)	9 (60,0)	15 (25,4)
Sin clasificar	8 (44,4)	10 (55,6)	18 (30,5)
Amelanótico	0 (0%)	1 (100)	1 (1,7)
Estadio*TNM n= 47 (79,7 %)	n= 21	n= 26	n= 47
In situ	n= 3 (14,3)	2 (7,7)	5 (10,6)
Enfermedad localizada (I-II)	17 (80,9)	23 (88,5)	40 (85,1)
Enfermedad metastásica regional (III)	1 (4,8)	0	1 (2,1)
Enfermedad metastásica a distancia (IV)	0	1 (3,8)	1 (2,1)
Breslow** n= 41	n= 18	n= 23	n= 41
≤ 1 mm	5 (27,8)	8 (34,8)	13 (31,7)
1.01- 2 mm	1 (5,6)	3 (13,0)	4 (9,8)
2.02- 4 mm	8 (44,4)	8 (34,8)	16 (39,0)
> 4 mm	4 (22,2)	4 (17,4)	8 (19,5)

Fuente: Historias clínicas, informes de anatomía patológica
 Leyenda: *no estadiado 12, **Breslow sin declarar 13

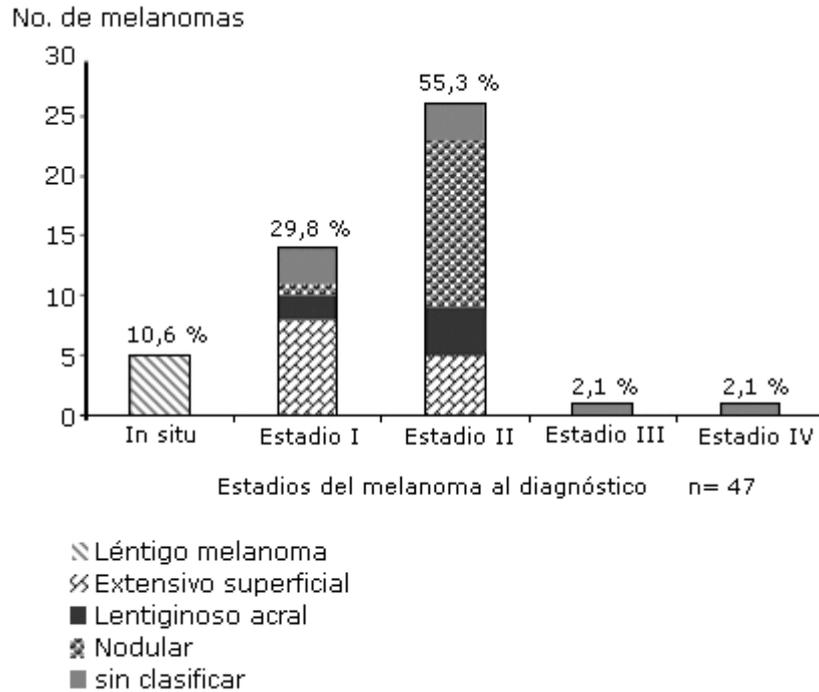


Fig. 2 - Distribución de los melanomas estadiados por tipos histológicos.

El índice de Breslow estuvo descrito en 41 biopsias (69,5 %), la ulceración en 29 de ellas (49,2 %) y el índice mitótico en 22 melanomas (37,3 %). De los tres indicadores el IB fue el más citado en los informes. Con respecto a otros indicadores recomendados como: margen, microsateletosis, nivel de Clark, desmoplasia, tipo histológico, crecimiento, invasión vascular, linfática y perineural, respuesta inflamatoria y regresión tumoral, los menos descritos por los patólogos fueron la invasión linfática, notificada en 20 biopsias (33,9 %), la invasión vascular presente en 16 informes (27,1 %), la microsateletosis informada en un 5 % de los melanomas y en ninguna biopsia se confirmó la existencia de invasión perineural (tabla 2).

Tabla 2. Indicadores histológicos claves para el estadio en los informes histopatológicos de melanoma cutáneo

Indicadores histológicos para el estadio (AJCC*)		No. (%) n= 59
Clasificación del tumor	Índice de Breslow**	
	Presente	41 (69,5)
	Ausente	18 (30,5)
	Ulceración**	
	Presente	29 (49,2)
	Ausente	30 (50,8)
	Índice Mitótico**	
	Presente	22 (37,3)
	Ausente	37 (62,7)

Fuente: Informes de anatomía patológica
 *AJCC: American Joint Committee on Cancer
 **Factor pronóstico histológico

DISCUSIÓN

Según el anuario estadístico cubano, las cifras de cáncer de piel ocupan el primer lugar en la incidencia de esta enfermedad desde hace varios años; hecho que no ocurre para la mortalidad en esta localización. Sin embargo, estas cifras son a expensas del cáncer de piel no melanoma (carcinoma basocelular y epidermoide), aunque el melanoma también se ha elevado.⁽¹⁰⁾

El Reporte Nacional de Cáncer (RNC) de Cuba, en el año 2011 notificó 175 casos de melanoma y 157 en el 2012; con una tasa que osciló entre 1,2 y 1,6 x 100 000 habitantes.⁽¹⁰⁾ Estas tasas se asemejan a las de Sudamérica y según las estimaciones de la *International Agency for Research on Cancer* no son fidedignas, lo que evidencia un subregistro de la enfermedad.⁽⁵⁾

En Cuba, las provincias que ostentan las tasas mayores y que están por encima de la media nacional son La Habana y Villa Clara. La primera con una tasa de 1,9 x 100 000 habitantes en el 2011 y la segunda con tasas desde 3,0- 3,3 x 100 000 habitantes entre 2011 y 2012. Matanzas con condiciones climáticas muy similares a las provincias colindantes siempre ha reportado una tasa menor con cifras entre 0,6 a 1,7 x 100 000 habitantes en iguales períodos. Este panorama ha cambiado en los últimos dos años en que se exhibe una tasa de 2,1 x 100 000 habitantes, por encima de la nacional y similar a sus coterráneas.⁽¹⁰⁾ No obstante, la hipótesis es que existe una tasa oculta que atenta contra el subregistro provincial y nacional, y estos aportan poco a la epidemiología de la enfermedad. Esto evidencia una debilidad en el reporte del melanoma en la provincia, acápite a fortalecer por el grupo provincial.

En un estudio epidemiológico en la ciudad de Vale do Itajaí (sur de Brasil) en la que se evaluaron 213 lesiones, sus hallazgos coinciden con los de este trabajo en el que prevalecen los pacientes mayores de 51 años, seguidos por el grupo de 31 a 50 años.⁽¹¹⁾ La edad media de aparición en los pacientes analizados es similar a lo descrito en la literatura, aunque existen diferencias mínimas por países.^(2,3,12,13) Una publicación realizada en Padova, Italia en el 2014 concluyó que la diferencia en la prevalencia entre ambos sexos con relación a la edad, es mayor en la mujer que en el hombre antes de los 40 años, y después la incidencia es casi tres veces más alta para ambos, lo que coincide con otra literatura revisada.^(14,15)

El melanoma afecta con frecuencia a la raza blanca con fototipos del I al III,^(1,3) y se comporta de igual manera en la muestra analizada. El fototipo cutáneo I y II es un factor de riesgo para la aparición de esta enfermedad, sobre todo en aquellos individuos que se exponen al sol de forma intermitente.⁽³⁾ En contraste con el cáncer de piel no melanoma cuyo efecto acumulativo del sol es una hipótesis confirmada, la exposición solar intermitente ejerce un rol importante en la aparición del melanoma.⁽¹⁶⁾

El tronco fue el sitio de asiento por preferencia para los hombres y las extremidades en las mujeres, y aunque en la literatura se plantea un predominio de los miembros inferiores, en el presente trabajo prevaleció en los miembros superiores.^(17,18)

Con respecto al tipo histológico según *Lavanderos*, la variante extensivo superficial es la más frecuente, incluye el 70 % de los casos y se presenta principalmente en extremidades inferiores en mujeres y en dorso en hombres.⁽³⁾ En una revisión de 569 biopsias de melanoma cutáneo del departamento de anatomía patológica en un hospital de Chile también es esa variante la que sobresale y coincide con otras publicaciones revisadas.^(18,19,20) En la investigación las variantes nodular y extensiva superficial estuvieron representadas con similar número de lesiones. Los hallazgos obtenidos pueden corresponder al número de la muestra, lo que indica a los investigadores aumentar el universo para visibilizar las diferencias entre las variantes histológicas.

La edición más reciente del *American Joint Committee of Cancer (AJCC)* lo clasifica en melanoma localizado, melanoma metastático regional y melanoma metastático a distancia. El melanoma localizado corresponde a los estadios I y II. El melanoma metastático regional al estadio III, el IV pertenece al melanoma metastático a distancia.^(8,9,18,20) Es alentador que prevalecen en la investigación los melanomas con diagnóstico en etapas tempranas, aunque lo ideal sería en etapas precoces o in situ. Con respecto al estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, las estadísticas que se exhiben son muy similares a la literatura consultada y en especial para la enfermedad localizada. Además, coincide con lo hallado por *Ríos L y otros* en España con respecto a los valores para la enfermedad metastásica.⁽²¹⁾

En la literatura consultada no se han hallado trabajos que describan a la vez el comportamiento de todos los parámetros histopatológicos recomendados por la AJCC, sin embargo, el IB es analizado por todos los investigadores del tema. Los aspectos más evaluados son: índice de Breslow (IB), nivel de Clark, tipo histológico, presencia de ulceración^(11,21,22,23,24) y en poca literatura se refleja el compromiso ganglionar y la invasión, linfática vascular y perineural.^(22,25)

Al cotejar los intervalos en el trabajo de *Silva* de Lima, sus resultados son similares a lo hallado en esta investigación, pero sin embargo, en los intervalos límites (≤ 1 mm y < 4 mm) no coinciden en los rangos centrales. El estudio brasileño tiene igual proporción de casos con IB entre 1,01- 2 mm que con IB entre 2,1- 4 mm.⁽¹¹⁾ En el estudio actual, existe una proporción 4 veces por encima del IB entre 2,1- 4 mm, lo que hace pensar en

el diagnóstico tardío de los pacientes que se analizaron. Esto influye de forma negativa en la supervivencia de los mismos.

Se concluye que la incidencia de melanoma en Matanzas se ha elevado en los últimos años y persiste un subregistro de pacientes. Los informes de histopatología son una fuente de información que aporta a la epidemiología del melanoma, pero es imprescindible que sea homogénea su presentación y que incluya los parámetros esenciales de diagnóstico de melanoma. Evitar diagnósticos con altos espesores tumorales y ulcerados será la clave de una mejor supervivencia de este tipo de cáncer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frías G, Ortíz C, Lara ME. Estudio epidemiológico de melanoma maligno en el American British Cowdray Medical Center. *An Med (Mex)*. 2011;56(4):196-204.
2. Gallegos JF, Nieweg OE. Melanoma cutáneo (MC): diagnóstico y tratamiento actuales. *Gac Med Méx*. 2014;150(2):175-82.
3. Lavanderos J, Pérez JA, Jeria S, Concha D. Actualizaciones en melanoma maligno cutáneo. *Cuad Cir*. 2010;24:47-56.
4. Leitner RM. Melanoma maligno. *Rev argent dermatol*. 2016;97(1):2-5.
5. De la Fuente A, Ocampo J. Melanoma cutáneo. *Gac Med Méx*. 2010;146(2):6.
6. Osorio MC, Gracia EA, Monzón AN, Joan AY. Algunas reflexiones sobre el Melanoma Cutáneo en Cuba. *Folia Dermatológica Cubana* [en línea]. 2008 [citado 12/01/2016];2(2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/fdc/vol2_2_08/fdcSU208.htm
7. Frishberg DP, Balch C, Balzer BL, Crowson AN, Didolkar M, McNiff JM, et al. Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Melanoma of the Skin. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(10):1560-7.
8. Coit DG, Thompson JA, Algazi A, Andtbacka R, Bichakjian CK, Carson WE, et al. Melanoma, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Apr;14(4):450-73.
9. Mangas C, Paradelo C, Puig S, Gallardo F, Marcoval J, Azon A, et al. Valoración inicial, diagnóstico, estadificación, tratamiento y seguimiento de los pacientes con

melanoma maligno primario de la piel. Documento de consenso de la "Xarxa de Centres de Melanoma de Catalunya i Balears". Actas Dermosifilogr. 2010;101(2):129-42.

10. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud. La Habana; 2017.

11. Silva de Lima A, Stein CE, Casemiro KP, Kraft R. Epidemiology of Melanoma in the South of Brazil: study of a city in the Vale do Itajaí from 1999 to 2013. An Bras Dermatol. 2015;90(2):185-9.

12. Acosta de Hart AE, Fierro E, Velásquez VE, Rueda X. Melanoma: patogénesis, clínica e histopatología. Rev Asoc Col Dermatol Cir Dermatol. 2009;17(2):87-108.

13. Leitner RM. Epidemiología del melanoma cutáneo. Rev Argent Dermatol [en línea]. 2006 [citado 13/01/2016];87(2):86-97. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/rad/v87n2/v87n2a02.pdf>

14. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaiba M. Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification. In vivo [en línea]. 2014 [citado 13/01/2016];28(6):1005-11. Disponible en: <http://iv.iiarjournals.org/content/28/6/1005.long>

15. Enninga EA, Holtan S, Creedon DJ, Dronca R, Nevala WK, et al. Immunomodulatory effects of sex hormones: requirements for pregnancy and relevance in melanoma. Mayo Clin Proc. 2014 Apr;89(4):520-35.

16. Leiter U, Garbe Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight. Adv Exp Med Biol. 2008;624:89-103.

17. Konrad P, Rocha M, Melao S, De Oliveira LF. Histopathological and epidemiological profile of cases of primary cutaneous melanoma diagnosed in Criciúma-SC between 2005 and 2007. An Bras Dermatol [en línea]. 2011 [citado 13/01/2016]; 86(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962011000300006>

18. Masís A, Vega M, Sánchez JP. Epidemiología, patogénesis y diagnóstico clínico del melanoma cutáneo. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica. 2013;LXX (608)581-5.

19. Benedetto J, Balestrini C, Silva F, Molgó M, González S. Tipos histológicos y variables pronósticas en 569 casos de melanoma maligno de la piel, entre 1976 y 2001. Rev chil Dermatol. 2003;19(2):94-9.

20. Sun H, Hung J, Hyun K, Seok J, Min J, Yang K, et al. Comparison of Melanoma Subtypes among Korean Patients by Morphologic Features and Ultraviolet Exposure. Ann Dermatol. 2014 Aug;26(4):485-490.

21. Ríos L, Nagore E, López JL, Redondo P, Martí RM, Fernández de Misa R, et al. Registro nacional de melanoma cutáneo. Características del tumor en el momento del diagnóstico: 15 años de experiencia. Actas Dermosifilogr. 2013;104(9):789-99.

22. Alcarraz C, Morante Z, Mas L, Neciosup S, Calderón G, Abugattas JE, et al. Características patológicas y factores pronósticos en melanoma cutáneo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2009- 2011. Carcinosis. 2016;6(1):3-12.
23. Bellolio E, San Martín A, Quiñiñir L, Orellana J, Tapia O, Rifo P, et al. Evaluación de factores histológicos pronósticos de supervivencia en melanoma maligno cutáneo, seguimiento de 13 años. Rev Chilena de Cirugía. 2010;62(4):331-8.
24. Avilés JA, Lázaro P, Fernández LP, Benítez J, Ibarrola Villava M, Ribas G. Características fenotípicas e histológicas de los pacientes con melanoma cutáneo en función de los polimorfismos del MC1R. Actas Dermosifiliogr. 2012;103(1):44-50.
25. Herrera J, Guardela JE, Alvis N, Paternina A. Características clínicas y patológicas del melanoma maligno en Cartagena. Rev cienc biomed. 2014;5(1):66-70.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de ningún tipo con la elaboración de este documento.