



SECCION ARTICULO ORIGINALES
REVISTA CENTRO DE ESTUDIOS EN SALUD
Año 6 Vol 1 No. 7 (Pags. 90 - 99)

RIESGO, PRONÓSTICO Y SOBREVIDA DE MELANOMA CUTÁNEO EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE ONCOLOGÍA Y RADIOBIOLOGÍA (INOR) DE LA HABANA-CUBA

Dalia Cuervo¹

Fecha de recepción junio 30-2006 Enviado a evaluar agosto 13-2006 Aceptado octubre 2-2006

RESUMEN

Objetivo: Evaluar algunas variables de riesgo, pronóstico y sobrevida de pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo, atendidos en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de la Habana Cuba (INOR).

Materiales y método: En el año 2000 se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, en 84 pacientes diagnosticados histológicamente con melanoma del período 1977 a 1997. Se utilizó una encuesta diseñada para el estudio y se resumió la información por medio de la estadística descriptiva. Para determinar la sobrevida global se utilizó el método de Kaplan y Meier. Se cruzaron algunas variables para observar su distribución de manera descriptiva, en cuanto a los factores de riesgo y pronóstico más importantes.

Resultados: Se determinó la sobrevida general a cinco y diez años, mayoría de pacientes femeninas para un 53,57%, con predominio (96,43%) de raza blanca. El 76,19% de los pacientes presentó antecedentes de lesión cutánea de riesgo, en los que predominan los nevos adquiridos (30,95%) y solamente en el 27,38% se encontró el antecedente de exposición solar. El melanoma extensivo superficial (MES) fue el más frecuente con 39,3% (33 pacientes) localizándose primordialmente en tronco (17,9%), seguido de miembros inferiores (14,3%). El melanoma nodular (MN) es el segundo más frecuente (32,1%) con mayor presencia en miembros inferiores en el 9,5% de los casos, seguido de cabeza y cuello (8,3%); el melanoma lentiginoso acral (MLA) ocupa el tercer lugar con 22,62%, ubicado preferencialmente en miembros inferiores 19,05% y por último el melanoma léntigo maligno (MLM) 5,95% que se presenta en cabeza y cuello 4,76%.

PALABRAS CLAVES: Melanoma cutáneo, sobrevida

¹ Esp. Dermatología. Médica Hospital San Pedro, Profesora hora cátedra Universidades San Martín y Cooperativa sede Pasto. E-mail cuervodalia@hotmail.com

ABSTRACT

Objective: To evaluate some variables of risk, prognosis and sobrelife of patients diagnosed with cutaneous melanoma, taken care of in the National Institute of Oncología and Radiobiología of Habana Cuba (INOR).

Materials and method: A descriptive and retrospective study, in 84 patients diagnosed histological with melanoma was made. A survey designed for the study was used and the information by means of the descriptive statistic was transformed. In order to determine the global sobrelife the method of Kaplan and Meier was used. Some variables were crossed to observe their distribution of descriptive way, as far as the factors of more important risk and prognosis. Results: The general sobrelife to five and ten years was determined, majority of feminine patients for a 53.57%, with predominance (96,43%) of white race. 76.19% of the patients presented/displayed antecedents of cutaneous injury of risk, in which they predominate nevus acquired (30,95%) and in 27.38% only was the solar antecedent of exhibition. Superficial Extensive Melanoma (SEM) was most frequent with 39.3% (33 patients) being located fundamentally in trunk (17,9%), followed of inferior members (14.3%). Nodular Melanoma (NM) is the second most frequent one (32,1%) with greater presence in inferior members in 9.5% of the cases, followed of head and neck (8.3%); Melanoma Lentiginoso Acral (MLA) occupies the third place with 22.62%, located preferential in inferior members 19.05% and finally Melanoma Léntigo Maligno (MLM) 5.95% that appears in head and neck 4,76%.

KEY WORDS: Cutaneous Melanoma, sobrelife

INTRODUCCION

El *melanoma* es un tumor potencialmente letal, que surge a partir de los melanocitos epidérmicos y menos frecuentemente de los melanocitos dérmicos. La primera descripción de melanoma está en los escritos de *Hipócrates* en el siglo V (A de C). La enfermedad fue encontrada en *momias incas precolombinas* aproximadamente de la misma era^(1, 2, 3).

El melanoma se ha convertido en una forma frecuente de cáncer y representa el 3% de todas las neoplasias malignas de la piel; es la causa del 65% de las muertes debidas a cáncer cutáneo y al 1% de todas las muertes por cáncer. En un 6 a 12% de los pacientes afectados, existen antecedentes familiares.⁽⁴⁾

Aunque el riesgo de melanoma aumenta con la edad, a menudo ocurre en adultos jóvenes.^(5, 6) Dentro de los factores de riesgo del Melanoma cutáneo se han descrito factores genéticos e inmunológicos.⁽⁷⁾

la edad promedio, 53 años, raza blanca, ojos azules, pelo rubio claro o rojo, fototipo I o sea piel blanca que siempre se quema y nunca se broncea; fototipo II piel blanca que fácilmente se quema con bronceado mínimo; el número de efélides o pecas, número de nevos melanocíticos, nevos melanocíticos comunes adquiridos, predisposición familiar,^(8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19) factores hormonales, embarazo, anticonceptivos,^(20, 21, 22, 23, 24, 25) antecedentes de cáncer de piel no melanoma.⁽²⁶⁾

También se han incluido factores de riesgo ambientales como la luz solar, luz artificial y otros factores como el nivel socioeconómico alto, factores nutricionales, agentes químicos, tabaco, migración a edades tempranas y energía nuclear.^(27, 28, 29, 30, 31, 32)

Dentro de las formas clínicas en piel se puede encontrar: *melanoma lentigo maligno (MLM)*, *melanoma*

extensivo superficial (MES), melanoma lentiginoso acral (MLA), *melanoma nodular (MN)*, con su variante el *melanoma amelanotico (MA)*.^(33, 34, 35, 36, 38, 39, 40)

El estadio es el factor pronóstico más importante, teniendo en cuenta el índice de Breslow que se obtiene midiendo en milímetros la distancia entre el estrato granuloso y las células melánicas malignas que invaden la dermis más profunda, y los niveles de Clark que subdividen al tumor en cinco estadios según la penetración microscópica tumoral en la dermis, que son de gran valor diagnóstico.

La supervivencia a los cinco años oscila entre el 40 y el 100% dependiendo del grosor tumoral. El tipo histológico nodular es de mal pronóstico, así como la presencia de satelitosis, ulceración microscópica, patrón plano y tipo celular fusiforme y más, si se acompaña de una respuesta hospedero tumor no activa.^(41, 42, 43, 44, 45, 46)

En las decisiones terapéuticas más exitosas se intenta individualizar a los pacientes atendiendo a la biología del tumor y a los factores clínico-patológicos asociados.

El tratamiento definitivo de un melanoma cutáneo primario es la resección quirúrgica. Mientras más temprano sea diagnosticado, la sobrevida es significativamente mayor, además las modernas técnicas de imagen tridimensional de la resonancia magnética ayudan a definir con mayor precisión el tipo de intervención. El margen de extirpación sigue siendo un tema a debatir, con los años los márgenes han ido reduciéndose.^(47, 48, 49, 50, 51, 52)

Se han realizado múltiples ensayos clínicos donde se ha utilizado la inmunoterapia solamente o como tratamiento adyuvante. Hasta ahora, los mejores resultados se reportan con el uso de altas dosis de interferón alfa luego de la cirugía. Los ensayos con otras biomoléculas como el factor de necrosis tumoral, de estimulación del sistema inmune con

células dendríticas y el ligando de la molécula CD40 y el uso de la terapia génica a través de células transfectadas con IL-2, IL-12, factores estimulantes de colonia, continúan siendo motivos para la realización de nuevos ensayos clínicos.^(53, 54, 55, 56, 57, 58, 59)

La técnica del ganglio centinela pudiera ser de ayuda, tanto en el diagnóstico como en la indicación del tratamiento adyuvante⁽⁶⁰⁾ aunque esto en la actualidad aun es un punto polémico. La Radioterapia y la quimioterapia han sido utilizadas en el tratamiento paliativo de melanoma metastásico, con variables porcentajes de respuesta sin modificar la sobrevida.^(61, 62, 63, 64, 65) Es importante el tratamiento psicológico y la relación médico-paciente en este tipo de patología, ya que el sufrimiento físico y emocional es considerable.

Dado que la incidencia del melanoma es mayor en países tropicales, debido a los factores de riesgos explicados anteriormente, es de importante evaluar algunas variables de riesgo, pronóstico y sobrevida de pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo, atendidos en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de la Habana Cuba (INOR).

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, con la revisión de 160 historias clínicas correspondientes a pacientes con diagnóstico histológico de melanoma, procedente de la consulta de tumores periféricos del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) de la Habana Cuba en el período comprendido entre 1977 y 1997. La información recogida correspondió a una encuesta diseñada para el estudio, donde se verificaron las variables: edad, sexo, color de la piel, antecedentes patológicos cutáneos, tamaño y localización de la lesión, metástasis regionales y a distancia, clasificación pTNM (histopatología de tumor, nódulo y metástasis), síntomas acompañantes,

índice de Breslow, niveles de Clark, tipo histológico, tipo celular, satelitosis, ulceración microscópica, respuesta hospedero-tumor, regresión espontánea, patrón histológico; tratamiento empleado y seguimiento.

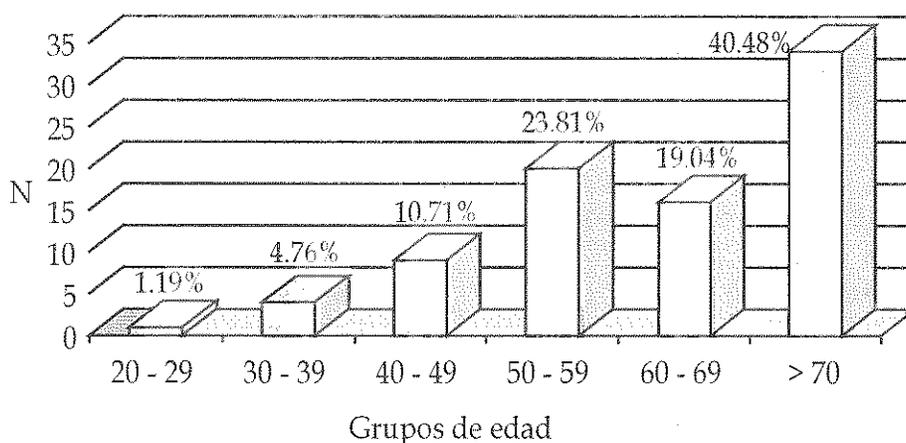
Se seleccionaron historias clínicas de pacientes portadores de melanoma sin distinción de sexo, edad o raza, con diagnóstico clínico e histológico de la entidad, para un total de 84 pacientes que reunían los requisitos de la información propuesta para el estudio. Se resumió la información por medio de la estadística descriptiva. Para determinar la supervivencia global se utilizó el método de Kaplan y Meier

teniendo en cuenta que la fecha inicial correspondió al primer día del tratamiento quirúrgico y la fecha final, al cierre del estudio, analizándose el estado del paciente, (vivo, fallecido, sin noticia). Se cruzaron algunas variables para observar su distribución de manera descriptiva, en cuanto a los factores de riesgo y pronóstico más importantes.

RESULTADOS Y DISCUSION

Se analizó la distribución de acuerdo al sexo, en la que hubo mayoría de pacientes femeninas para un 53,57%, con predominio (96,43%) de raza blanca.

GRÁFICO 1. Distribución del melanoma cutáneo por grupos de edad.
INOR La Habana Cuba 1977 - 1997



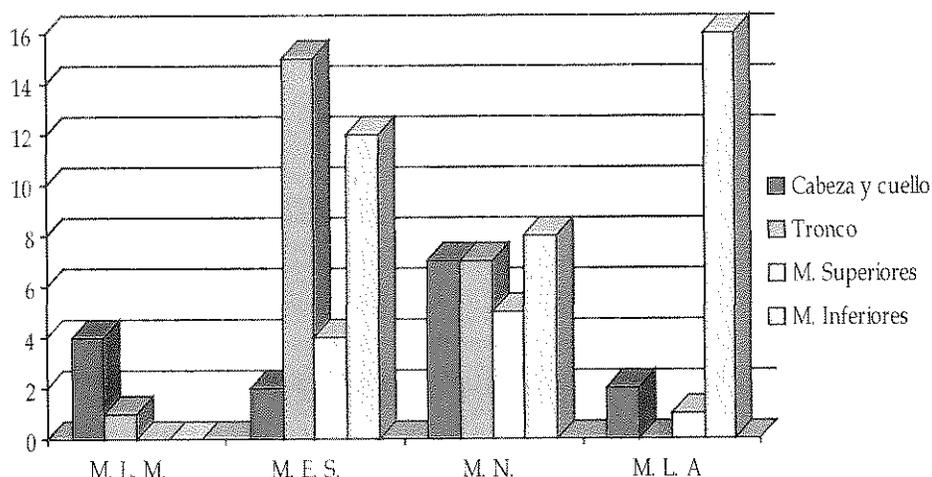
El gráfico 1, muestra como el grupo de edad en el que el melanoma es más frecuente, fue el de mayores de 70 años (40,5%), seguido por el grupo comprendido entre 50 y 59 años para un 23,8%. Según Iglesias Diez, DeVita^(66, 67), la edad media de presentar melanoma es de 53 años, aunque dependiendo del tipo, puede ser más frecuente a los 40 o 60 años.

El 76,19% de los pacientes presentó antecedentes de lesión cutánea de riesgo, en los que predominan los

nevus adquiridos (30,95%) y solamente en el 27,38% se encontró el antecedente de exposición solar. Este resultado difiere con lo encontrado por Frietman y Fiszpatrick^(68, 69) puesto que ellos sostienen que los rayos ultravioleta A y B, están implicados en la quemadura solar y el cáncer de piel, con fotodaño marcado.

El melanoma extensivo superficial (MES) fue el más frecuente con 39,3% (33 pacientes) localizándose

GRÁFICO 2. Distribución del melanoma cutáneo por tipo y localización. INOR La Habana Cuba 1977 - 1997



primordialmente en tronco (17,9%), seguido de miembros inferiores (14,3%). El melanoma nodular (MN) es el segundo más frecuente (32,1%) con mayor presencia en miembros inferiores en el 9,5% de los casos (8) seguido de cabeza y cuello (8,3%); el melanoma lentiginoso acral (MLA) ocupa el tercer lugar con 22,62%, ubicado preferencialmente en miembros inferiores 19,05% (16 personas) y por último el melanoma léntigo maligno (MLM) 5,95% que se presenta en cabeza y cuello 4,76%.

La localización más frecuente del melanoma fue

a nivel de miembros inferiores para los dos géneros (42,9%), en el sexo femenino 23,8% (20 mujeres) y en el sexo masculino 19% (16). Balch y Urteaga (70,71) plantean que en el sexo femenino la localización más frecuente es miembros inferiores y el sexo masculino el tronco.

El valor pronóstico de la localización del melanoma es controvertido, la supervivencia a 5 años es del 60% para la localización en miembros superiores, 58% en miembros inferiores, 52% en cabeza y cuello, 42% para el tronco, aunque estos pronósticos han sido cuestionados.

GRÁFICO 3. Distribución del melanoma cutáneo por tipo y localización. INOR La Habana Cuba 1977 - 1997

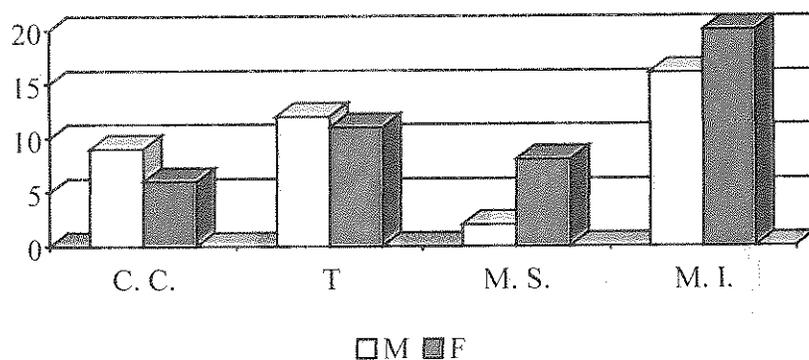
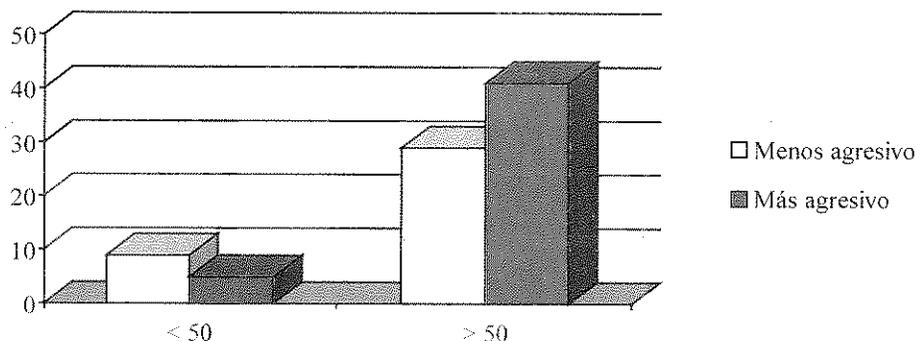


GRÁFICO 4. Distribución del melanoma cutáneo por agresividad y edad. INOR La Habana Cuba 1977 - 1997



En cuanto a la agresividad del melanoma, gráficas 4 y 5, hubo 41 pacientes mayores de 50 años con un tipo histológico más agresivo (48,8%).

El índice de Breslow predominante, o índice marcador de la agresividad, fue mayor de 4mm en el 35,7% de los casos, destacándose en el melanoma nodular con un 22,6%, lo que confirma su agresividad. El pronóstico empeora de forma importante por encima de 1.5 mm, donde el porcentaje de metástasis linfáticas regionales a los 3 años es del 60%, y la supervivencia a los 10 años es inferior al 50%.

El gráfico 5 permite ver que los niveles de Clark predominantes fueron IV y V un 41,6% y 25% respectivamente; siendo el melanoma nodular (MN) el más frecuente en el nivel V (19,1%), y en el nivel IV, el extensivo superficial (16.7%). La potencia predictiva del nivel de invasión es menor que la del índice de Breslow. Si se subdivide los distintos niveles de Clark según el índice de Breslow que presenten, se puede comprobar que la supervivencia global empeora para cada nivel, cuanto más aumenta el índice de Breslow, es decir que, para un mismo nivel de invasión, distintos grosores tumorales presentan supervivencias distintas y este hecho no puede ser demostrado si se analiza a la inversa, según Kopf⁽⁷²⁾.

Gráfico 5. Distribución del melanoma cutáneo por agresividad, índice de Breslow y tipo histológico. INOR La Habana Cuba 1977 - 1997

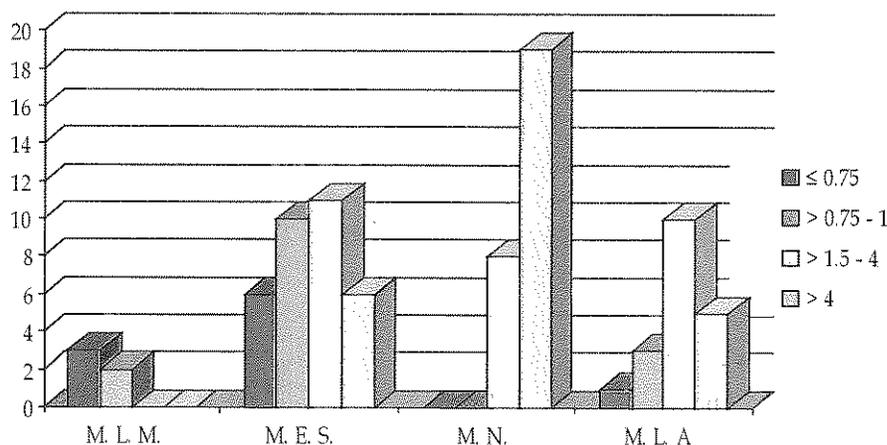
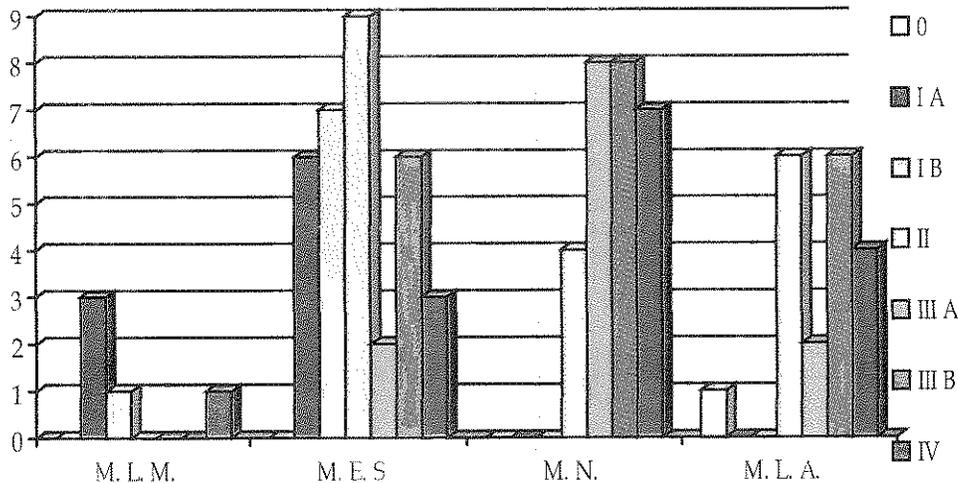


Gráfico 6. Distribución del melanoma cutáneo por estadio.
INOR La Habana Cuba 1977 - 1997



El estadio más frecuente fue el III B, correspondiente al 23,81% predominando el melanoma nodular en él, (9,5%). Le continúa el estadio II (22,6%) siendo más frecuente en el melanoma extensivo superficial con 10,71%. Hubo metástasis en el 40,48% de los pacientes.

El 4,8% de los pacientes presentaron satelitosis. A ellos se les asigna un peor pronóstico con una supervivencia a los 5 años del 36% contra el 89% cuando no existe. El patrón histológico que predominó fue el exofítico para un 59,5%, este constituye el de mejor pronóstico.

El tipo celular más frecuente es el epitelioides (73,8%) y no hubo regresión espontánea de las lesiones; el 54,8% de los pacientes presenta una respuesta hospedero-tumor no activa; en un 3,57% se observó ulceración microscópica y la ulceración del tumor se relaciona con un comportamiento biológicamente más agresivo y le confiere un pronóstico desfavorable puesto que la ulceración traduce necrosis tumoral y aparece en tumores de mayor grosor y por tanto de peor pronóstico.

La serie de Balch, presenta una supervivencia a los 10 años del 50% para los melanomas ulcerados y de 76% para los no ulcerados. Se determinó que la sobrevida global de los pacientes estudiados a los cinco años es de 0,86 (86%), a los diez años, de 0,70 (70%). El estado del paciente al cierre del estudio fue de 59 pacientes vivos (70,2%), 13 fallecidos (15,5%) y 12 sin noticia (14,3%)

CONCLUSIONES

En relación a los factores de riesgo y pronóstico el melanoma es más frecuente en la raza blanca y en mayores de 70 años. La localización más frecuente es miembros inferiores seguida del tronco y cabeza y cuello. La variedad de extensión superficial ocupó el primer lugar seguido del melanoma nodular. El índice de Breslow que predominó fue mayor de 4 mm. Los niveles de Clark que predominaron fueron IV y V. El estadio más frecuente fue el III B. La sobrevida global se puede considerarla alta a los cinco y diez años siendo de 86% y 70% respectivamente.

RECOMENDACIONES

Mejorar la prevención primaria y secundaria de melanoma realizando la educación para la salud, que debe comenzar en edades tempranas, reafirmando el rol de la atención primaria donde el médico de la familia debe jugar un papel importante. Se debe insistir en la importancia del autoexamen. Mejorar la calidad de las historias clínicas en cuanto a la anamnesis y al examen físico del paciente realizando la descripción clínica y anatómo-patológica detallada, llevar un registro de cáncer de piel para poder ampliar los estudios.

REFERENCIAS
BIBLIOGRAFICAS

1. Alava, Cedeño. Factores pronósticos y riesgo de melanoma cutáneo. Tesis INOR Cuba 2000.
2. Urteaga O, Park G. On the antiquity of melanoma cancer. 1996, 19: 607-610.
3. Balch Charles M. Cutaneous Melanoma. Second Edition. JB Lippincott Company. 1992.
4. Ródenas López JM. Factores de riesgo del melanoma cutáneo (I). Factores de riesgo individuales: rasgos pigmentarios. *Piel* 1998; 13: 437- 445.
5. Camacho, F. *Dermatología 1996/1998*. Academia Española de Dermatología y Venereología. 1999. Capítulo 8. pp. 161-182.
6. Ródenas López JM. Factores de riesgo del melanoma cutáneo (II). Factores de riesgo individuales: nevos melanocíticos. *Piel* 1998; 13: 491 - 498.
7. Goldstein AM. Will the discovery of two melanoma genes lead to meaningful screening? *Worldwide Melanoma Update* 2000. Volume II: 8.
8. Iglesias Díez L y Cols. *Dermatología geriátrica*. Grupo Aula Médica, S. A. Madrid. 1997; 17: 303 - 321.
9. De Vita JR., Hellmans, Rosenberg SA. y Cols. *Cancer, Principles e practice of Oncology*, 5th Edition. 1997. Lippincott-Raven.
10. Ródenas López JM. Factores de riesgo del melanoma cutáneo (I). Factores de riesgo individuales: rasgos pigmentarios. *Piel* 1998; 13: 437- 445.
11. Camacho, F. *Dermatología 1996/1998*. Academia Española de Dermatología y Venereología. 1999. Capítulo 8. pp. 161-182.
12. Rook A. *Melanocytic Naevi and Malignant Melanoma*. Textbook of Dermatology. CD-ROM. Blackwell Science. 1998. Chapter 38.
13. Murphy MD, Laurence. *Oncología clínica*. Manual de la American Cancer Society. Segunda edición. Publicación científica. No. 559. 1996; 45 - 71, 342.
14. Ferrándiz Foraster. *Dermatología Clínica*. Mosby / Doyma Libros, S.A. 1996. Capítulos 1, 21, 32
15. Generalitat Valenciana. Conselleria de Saitat. Dirección General de Salud Pública. *Prevención y Tratamiento del Melanoma*. Valencia. España. 1999
16. A new genetic test can predict the ability to tan. *Sun and Skin News*. The Skin Cancer Foundation. Vol. 17, No. 4 2000.
17. Zuluaga A, Uribe C, Velasquez G. *Terapia Dermatológica*. Fundamentos de Medicina. Corporación para investigaciones Biológicas, Medellín Colombia 1998 11:112 -120
18. Falabella R, Escobar CE, Giraldo N. *Dermatología*. Fundamento de Medicina Corporación para Investigaciones Biológicas. Medellín Colombia. 1997. química Edición. Capítulo 71:366 - 372
19. Green A. Melanoma risk depends on sun exposure in both childhood and adulthood. *Worldwide Melanoma Update* 2000. Volume I:3-4
20. De Vita Jr., Hellman S, Rosenberg SA y Cols. *Cancer, Principales e practice of Oncology*, 5th Edition. 1997. Lippincott-Raven.
21. Ródenas López JM. Factores de riesgo del melanoma cutáneo (I). Factores de riesgo individuales rasgos pigmentarios. *Piel* 1998; 13: 437 - 445

22. Camacho F. Dermatología 1996/1998. Academia Española de Dermatología y Venereología. 1999. Capítulo 8. pp. 161-182.
23. López-Graniel C y Cols. Biología molecular y micrometástasis del melanoma cutáneo. Rev Inst Nal Cancerol (Mex)1998; 44 (4): 197 - 200
24. Rook A. Melanocytic Naevi and Malignant Melanoma. Textbook of Dermatology. Cd-Rom. Blackwell Science. 1998. Chapter 38.
25. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF. Dermatología en Medicina general. Editorial Médica Panamericana. 1997. Cuarta Edición. Tomo I. Sección 12. Capítulos 80, 81, 82: 949 - 1129.
26. Green A. Melanomas occur at a high rate in squamous cell carcinoma patients. Worldwide Melanoma Update 2000. Volume II:5.
27. De Vita Jr., Hellman S, Rosenberg SA y Cols. Cancer, Principales e practice of Oncology, 5th Edition. 1997. Lippincott-Raven.
28. Ródenas López JM. Factores de riesgo del melanoma cutáneo (I). Factores de riesgo individuales rasgos pigmentarios. Piel 1998; 13: 437 - 445
29. Ródenas López JM. Factores de riesgo del melanoma cutáneo (II). Factores de riesgo individuales: nevos melanocitos. Piel 1998; 13: 491 - 498
30. Rook A. Melanocytic Naevi and Malignant Melanoma. Textbook of Dermatology. Cd-Rom. Blackwell Science. 1998. Chapter 38.
31. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF. Dermatología en Medicina general. Editorial Médica Panamericana. 1997. Cuarta Edición. Tomo I. Sección 12. Capítulos 80, 81, 82: 949 - 1129.
32. Ferrándiz Foraster. Dermatología Clínica. Mosby / Doyma Libros, S.A. 1996. Capítulos 1, 21, 32
33. Iglesias Díez L y Cols. Dermatología geriática. Grupo Aula Médica, S.A. Madrid. 1997; 17:303 - 301.
34. Rook A. Melanocytic Naevi and Malignant Melanoma. Textbook of Dermatology. Cd-Rom. Blackwell Science. 1998. Chapter 38.
35. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF. Dermatología en Medicina general. Editorial Médica Panamericana. 1997. Cuarta Edición. Tomo I. Sección 12. Capítulos 80, 81, 82: 949 - 1129.
36. Ferrándiz Foraster. Dermatología Clínica. Mosby / Doyma Libros, S.A. 1996. Capítulos 1, 21, 32
37. Sánchez J Et. Al. Melanoma. Incidencia ION SOLCA 1993 -1997. Oncología. Vol. 9. No. 1. Mar.1999.
38. Du Vivier A. Atlas de Dermatología Clínica. Segunda edición. 1995. Harcourt Brace. Pág. 9.24 -9.34
39. Robbis. Patología estructural y funcional. Sexta Edición. Mc. Graw-Hill. Interamericana 2000.
40. Lever. Histopathology of the Skin. 8th Edition. 1997. Lippincott-Raven
41. Iglesias Díez L y Cols. Dermatología geriática. Grupo Aula Médica, S.A. Madrid. 1997; 17:303 - 301.
42. De Vita Jr., Hellman S, Rosenberg SA y Cols. Cancer, Principales e practice of Oncology, 5th Edition. 1997. Lippincott-Raven.
43. Friedman/ Rigel/ Kopf/ Harris/ Baker. Cáncer de piel. Editorial Médica Panamericana, S.A. 1993. Secciones I: pp.21 - 42, II: pp. 133 - 218, VIII: Caps. 38, 39: pp. 573 - 592
44. Camacho F. Dermatología 1996/1998. Academia Española de Dermatología y Venereología. 1999. Capítulo 8. pp. 161-182.
45. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF. Dermatología en Medicina general. Editorial Médica Panamericana. 1997. Cuarta Edición. Tomo I. Sección 12. Capítulos 80, 81, 82: 949 - 1129.
46. V. Guillen ET. AL. Factores pronósticos en el melanoma maligno. Pev. Cancer (Madrid). Vol. 11 No. 3, pp. 100 - 104, 1997.
47. Iglesias Díez L y Cols. Dermatología geriática. Grupo Aula Médica, S.A. Madrid. 1997; 17:303 - 301.
48. Friedman/ Rigel/ Kopf/ Harris/ Baker. Cáncer de piel. Editorial Médica Panamericana, S.A. 1993. Secciones I: pp.21 - 42, II: pp. 133 - 218, VIII: Caps. 38, 39: pp. 573 - 592
49. Camacho F. Dermatología 1996/1998. Academia Española de Dermatología y Venereología. 1999. Capítulo 8. pp. 161-182.
50. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM,

- Austen KF. Dermatología en Medicina general. Editorial Médica Panamericana. 1997. Cuarta Edición. Tomo I. Sección 12. Capítulos 80, 81, 82: 949 - 1129.
51. Current, Medical Diagnosis & Treatment. 39th Edition 2000. Mc. Graw-Hill 129 - 133.
52. Cedermark Cedermark-Cohon. Long TERM results of a Randomized Study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm Resection Margis for Patients With Cutaneous Melanoma with a Tumor Thickness of 0.8mm-2.0mm. Cancer. October 1, 2000/Volume 89/ Number 7:1496-1501.
53. Iglesias Díez L y Cols. Dermatología geriática. Grupo Aula Médica, S.A. Madrid. 1997; 17:303 - 301.
54. De Vita Jr., Hellman S, Rosenberg SA y Cols. Cancer, Principales e practice of Oncology, 5th Edition. 1997. Lippincott-Raven.
55. Camacho F. Dermatología 1996/1998. Academia Española de Dermatología y Venereología. 1999. Capítulo 8. pp. 161-182.
56. Rook A. Melanocytic Naevi and Malignant Melanoma. Textbook of Dermatology. Cd-Rom. Blackwell Science. 1998. Chapter 38.
57. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF. Dermatología en Medicina general. Editorial Médica Panamericana. 1997. Cuarta Edición. Tomo I. Sección 12. Capítulos 80, 81, 82: 949 - 1129.
58. Salomón Zaldivar E, Arzuaga Anderson I. Eficacia del interferón $\alpha 2$ recombinante en melanoma diseminado etapa IV (1997-1999). Oncología. Supl. 1 / 1999 - Vol. 22:80
59. Ascierro Pa ET. AL. Intermediate dose recombinante interferon * as second-line treatment for patient with recurrent cutaneous melanoma who were pretreated with low dose interferon. Cancer. October 1, 2000/ Volume 89 No. 7:1490 -1494.
60. Fraile M, Alastrue. Técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela y su aplicación en la estadificación de pacientes con melanoma. Piel 1998; 13:259 - 261.
61. C Esteban ET. AL. Tratamiento adyuvante del melanoma. Rev. Cancer (Madrid). Vol. 11. No. 3, pp. 105 -110, 1997.
62. JL Gonzáles Larriba ET. AL. Melanoma: tratamiento de la enfermedad avanzada. Rev. Cancer (Madrid). Vol. 11. No. 3, pp. 111 -121, 1997.
63. G Arangón de la Cruz ET. AL. Radioterapia en el melanoma (I). Rev. Cancer (Madrid). Vol. 11. No. 3, pp. 122 - 133, 1997.
64. L Cerezo ET. AL. Papel de la radioterapia en el tratamiento del melanoma (II). Rev. Cancer (Madrid). Vol. 11. No. 3, pp. 134 -140, 1997.
65. Castellero PC y Cols. Melanoma Cutáneo: Diagnóstico y manejo de la lesión primaria. Rev. Inst Nal Cancerol (Mex). 1998; 44 (4): 205 - 209.
66. Iglesias Díez L y Cols. Dermatología geriática. Grupo Aula Médica, S.A. Madrid. 1997; 17:303 - 301.
67. De Vita Jr., Hellman S, Rosenberg SA y Cols. Cancer, Principales e practice of Oncology, 5th Edition. 1997. Lippincott-Raven.
68. Friedman/ Rigel/ Kopf/ Harris/ Baker. Cáncer de piel. Editorial Médica Panamericana, S.A. 1993. Secciones I: pp.21 - 42, II: pp. 133 - 218, VIII: Caps. 38, 39: pp. 573 - 592
69. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF. Dermatología en Medicina general. Editorial Médica Panamericana. 1997. Cuarta Edición. Tomo I. Sección 12. Capítulos 80, 81, 82: 949 - 1129.
70. Urteaga O, Park G. On the antiquity of melanoma cancer. 1996, 19: 607-610.
71. Balch Charles M. Cutaneous Melanoma. Second Edition. JB Lippincott Company. 1992.
72. Friedman/ Rigel/ Kopf/ Harris/ Baker. Cáncer de piel. Editorial Médica Panamericana, S.A. 1993. Secciones I: pp.21 - 42, II: pp. 133 - 218, VIII: Caps. 38, 39: pp. 573 - 592

