

ARTICULO ORIGINAL

REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA

Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología

ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

Melanoma acral lentiginoso (mal) experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. 2003-2006

ACRAL LENTIGINOUS MELANOMA (ALM): THE EXPERIENCE OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE OF COLOMBIA. 2003-2006



Ene - Mar 2016 | Vol. 97 N°1

Artículo Original

Rev. argent. dermatol. 2016; 97 (1): 01 – 11.

Publicado en línea 2016, Marzo / Published online March 2016.

Melanoma acral lentiginoso (MAL) experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. 2003-2006

Autores | Contacto

CA Duarte *, HG López **, JS Castillo ***, AA de Haart ****, X Rueda ****, JP Flórez ** y E de Vries *****

* Grupo de Cirugía Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, DC Colombia.

** Especialistas en Entrenamiento. Grupo de Cirugía Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, DC Colombia.

*** Grupo de Investigación Clínica. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, DC Colombia.

**** Grupo de Dermatología Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, DC Colombia.

***** Directora Área de Investigación. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, DC Colombia.

Información de contacto: Dr. Carlos Alfonso Duarte.

E-mail: cduarte@cancer.gov.co

Instituto Nacional de Cancerología. Calle 1 Nro. 9-85 Bogotá, DC Colombia.

Los autores no presentan conflicto de interés.

Recibido: 16-12-2015

Aceptado para su Publicación: 29-02-2016

RESUMEN

El Melanoma Acral Lentiginoso (MAL) es una variante de melanoma maligno, frecuente en nuestro medio, de predominio en las manos, pies y aparato ungular. En Colombia representa cerca del 15% de los casos de melanomas.

Objetivo: el objetivo de este estudio es describir las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de los pacientes con melanoma acral lentiginoso, atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC), durante el período 2003-2006. Este es el primer reporte descriptivo de esta condición en nuestro país y de los pocos a nivel mundial.

Métodos: estudio observacional retrospectivo tipo serie de casos, que resume las características clínicas y epidemiológicas de todos los pacientes con MAL diagnosticados en el INC, entre 2003 y 2006.

Resultados: los pacientes con MAL constituyen en el INC el 25% de los casos de melanoma. Un total de 93 pacientes fueron atendidos en el INC durante el período de estudio, de los que 78 recibieron manejo quirúrgico. El porcentaje de casos avanzados (Estadios III y IV) 33% (n=31).

SUMMARY

Introduction: Acral Lentiginous Melanoma (ALM) is a variation of malignant melanoma which frequently occurs in Latin America; in developed countries it accounts for 2-8% of all melanoma types; in Colombia, 15% of all melanoma cases are classified as ALM.

Histopathological characteristics of acral lentiginous melanoma patients treated at the National Cancer Institute of Colombia (NCI) during the years 2003-2006. This is the first descriptive report carried out on ALM in our country, and is among the few conducted in the world.

Methods: an observational, retrospective study compiled the clinical and epidemiological characteristics of all acral lentiginous melanoma patients treated at the National Cancer Institute of Colombia during the years 2003-2006.

Results: ALM patients accounted for 25% of all melanoma cases treated at the National Cancer Institute. A total of 93 patients were treated over the course of the study, 78 of whom underwent surgery. Advanced cases (Stages III and IV) made up 33% (n=31) of the total; among tumor antecedents, trauma at lesion site came to 11.8% (n=11). Non-solar exposure as a risk factor was reported in 64.5% (n=60) of patients; three patients (3.4%) had immediate family history of melanoma. Lower limb involvement

Entre los antecedentes se registraron el de trauma previo, en el sitio de la lesión en 11 (11.8%).

La mayoría (n=60-64.5%) de los pacientes, no tuvieron antecedentes de exposición solar como factor de riesgo. Tres pacientes (3.4%) registraron historia familiar de melanoma, de primer grado. El compromiso de miembros inferiores fue mayoritario (88.1%) n=82, siendo la región plantar y digital los sitios más frecuentes de presentación n=77 (94%). De los pacientes llevados a cirugía, en 59 (75%) pacientes se realizó ganglio centinela. Otras opciones terapéuticas empleadas fueron: el tratamiento adyuvante con interferón alfa realizado en 14 pacientes (18%), quimioterapia en 8 pacientes (10.2%), radioterapia en 18 pacientes (23%), cirugía más quimioterapia en 8 pacientes (10.2%), cirugía más radioterapia en 18 pacientes (23%) y cirugía, quimioterapia más radioterapia en 3 pacientes (3.8%).

Conclusión: el presente estudio describe las características epidemiológicas del MAL en Colombia y constituye el punto de partida, para el estudio local de esta variante del melanoma, frecuente en nuestra población.

PALABRAS CLAVES

Melanoma; Melanoma acral lentiginoso; Epidemiología; Reporte de casos.

prevailed, 88.1% (n=82) of which toes and soles of the feet were the most frequent sites, 94% (n=77). Three quarters (75%) of the 59 patients who underwent surgery received sentinel lymph node surgery. Other treatments included: adjuvant therapy with interferon-alpha in 14 (18%) patients, chemotherapy in 8 patients (10.2%), radiotherapy in 18 patients (23%), surgery plus chemotherapy in 8 patients (10.2%), surgery plus radiotherapy in 18 patients (23%), and surgery plus chemotherapy plus radiotherapy in 3 patients (3.8%).
Conclusion: this study describes the epidemiological characteristics of ALM in Colombia and provides a reference for the local study of this frequent melanoma variation in our population.

KEY WORDS:

Melanoma; Acral melanoma; Epidemiology; Cases report.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de melanoma cutáneo se ha incrementado considerablemente en las últimas décadas, en la mayoría de los países. El melanoma maligno es el tumor más agresivo, que causa mayor mortalidad de los tumores malignos de la piel. En 2012 se diagnosticaron en EEUU 76250 nuevos casos de melanoma, que causaron 9180 muertes ¹.

La variante clínica de melanoma más frecuente en el mundo, es el melanoma de extensión superficial (60-70%), seguido por el melanoma nodular (15-30%), el melanoma acral lentiginoso (5-10%) y el lentigo maligno o melanoma "in situ" (5%) ².

Según estimaciones del Instituto Nacional de Cáncer en 2011, en Colombia se registraron alrededor de 1203 casos nuevos y 226 muertes por melanoma al año, con una tasa de incidencia ajustada por edad de 3.0/100.000 en hombres y 2.7/100.000 en mujeres ³.

Durante el año 2010, el Instituto Nacional de Cancerología (INC), atendió 35 casos confirmados de MAL, lo que corresponde al 25% del total de casos de melanoma atendidos en la institución ⁴.

El Melanoma Acral Lentiginoso (MAL) fue descrito por Reed y col en 1976 y no llegó a ser aceptado como una variante histológica de melanoma hasta 1979. La proporción de MAL entre las poblaciones varía según la raza, siendo más frecuente en orden de importancia: en la raza negra (60-70%), asiáticos (40%), hispanos (15%) y caucásicos (2-10%); sin embargo, la tasa de incidencia es comparable entre diversas poblaciones ⁵. En su presentación clínica, el MAL se caracteriza por su localización en sitios anatómicos, diferentes a los otros subtipos de melanoma, como lo son las palmas, las plantas y lechos ungulares ⁶. Entre los factores asociados con su aparición, la radiación ultravioleta no desempeña un papel importante, factores como el trauma y la presencia de nevus melanocíticos podrían estar relacionados con su ocurrencia, pero el factor más importante es la mutación genética ya aceptada y que explica su aparición, tanto en áreas acrales como en mucosas ^{7,8}. En términos de su pronóstico comparado con otros subtipos, el melanoma lentiginoso acral parece tener una menor supervivencia, la que puede estar explicada por factores como el diagnóstico tardío y se especula, un comportamiento más agresivo del tumor ^{9,10}.

Se conoce muy poco acerca de la presentación y comportamiento clínico del melanoma lentiginoso acral, en general y aún menos en nuestro medio. El presente estudio describe las características clínicas de los pacientes con MAL atendidos en el INC entre 2003 y 2006.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes: se realizó un estudio retrospectivo, incluyendo todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de melanoma acral lentiginoso, confirmado por histología, que concurrieron al Instituto Nacional de Cancerología entre Enero de 2003 y Diciembre de 2006.

A partir de la información disponible en la historia clínica, registros de laboratorio y de cirugía, se recolectaron las características demográficas, histopatológicas y clínicas de todos los casos diagnosticados con MAL, usando un instrumento de captura diseñado para este estudio, diligenciado por uno de los investigadores (HGL). Entre las variables clínicas de interés, se incluyeron las relacionadas con el diagnóstico y la estadificación de la enfermedad según TNM de la AJCC 2009 (American Joint Committee on Cancer) ¹¹, las alternativas de manejo empleadas y la evolución de los pacientes. Los potenciales factores de riesgo fueron registrados. Se definió antecedente de melanoma familiar, como la presentación de melanoma en un familiar de primer grado. Se clasificaron las ocupaciones según la probabilidad de trauma, agricultura, mecánica, ornamentación y servicios generales, las que fueron catalogadas como labores predisuestas al trauma y personal docente, profesionales de la salud, personal administrativo y trabajos comerciales en sitios cerrados,

como labores no predispuestas al trauma. Antecedentes de trauma en el sitio de la lesión, fueron definidos como trauma previo en el sitio de la lesión donde se desarrolló el MAL y sin historia de trauma, antecedentes reportados de exposición solar, han sido determinados como exposición solar crónica (más de un año de exposición continua), intermitente (en determinados momentos del año) y sin antecedente de exposición solar. El número de nevus del paciente fue determinado por el número de nevus corporales, clasificados como uno o más nevus o sin nevus (hecho utópico dado que todo ser humano posee al menos un nevo).

Se consolidó la base de datos empleando un sistema de captura de información semi-automatizado con el software Teleform® (Cardiff Teleform, San Diego, California, United States).

ANÁLISIS

Se efectuaron análisis descriptivos usando medidas de frecuencia absolutas y relativas, para las variables cualitativas. En las variables cuantitativas se validó el supuesto de normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk y se procedió a resumirlas con medidas de tendencia central (promedio o mediana), acompañadas de medidas de dispersión (desviaciones estándar o rangos), según la normalidad de la distribución. Todos los análisis fueron realizados en Stata versión 11.2® (StataCorp LP, College Station, Texas, United States).

RESULTADOS

Un total de 93 pacientes con MAL fueron tratados entre Enero de 2003 y Diciembre de 2006. Este grupo de pacientes estaba integrado en su mayoría por hombres n=59 (63.4%), con una mediana de edad de 63 años (rango 29-96 a). Entre los antecedentes de interés, la frecuencia de exposición solar intermitente fue de 21.5 (n=20) pacientes y crónica en 13.9% (n=13). El 76.3% de los pacientes tenía escasos nevus al examen clínico (n=71). Un 94,6% (n=88) de los pacientes no refirieron antecedentes de historia familiar de melanoma. El antecedente de trauma en el sitio de aparición del melanoma se registró en 11 casos (11.8%) y la exposición a una ocupación relacionada con trauma fue reportada por 27 pacientes (29%) (**Tabla I**).

Característica	n	%
Sexo		
Hombre	59	63.4
Mujer	34	36.5
Historia de exposición solar previa al sitio de lesión		
No exposición solar	61	65.5
Con trauma	27	29.0
Sin trauma	5	5.5
Ocupación		
Trabajo de riesgo	27	29.0
Agricultor	30	32.3
Trabajo de oficina*	10	10.7
Otros trabajos**	23	24.7
Sin trauma	5	5.3
Historia de nevus		
Escasos	40	43.0
Intermedios	37	39.7
Excesivos	4	4.3
No expone/determina	12	12.9
Historia de lesiones		
Acral lentiginoso	12	12.9
Basalocarcinoma	27	29.0
Melanoma	21	22.5
Queratosis actínica	10	10.7
Seborreia	11	11.8
Queratoma	3	3.2
No expone/determina	3	3.2
Antecedentes de exposición a trauma		
Sin antecedentes de exposición a trauma	80	84.9
Exposición a trauma	15	15.9
Exposición intermitente	20	21.5
Exposición crónica	13	13.9
Historia familiar de melanoma		
Historia familiar	3	3.2
No historia familiar	88	94.6
No expone/determina	2	2.1
Antecedentes de trauma en el sitio de lesión		
Sin historia de trauma	71	76.3
Trauma previo al sitio de lesión	11	11.8
No expone/determina	11	11.8
Historia de nevus		
Escasos o pocos	71	76.3
Muchos, varios	22	23.6
No expone/determina	0	0.0

* Incluye docentes, profesionales de la salud, personal administrativo y trabajos comerciales en sitios

cerrados.

** Incluye profesiones en ambientes externos como conductores, policías, mensajeros y actividades de mecánica, ornamentación y carpintería.

Las características clínicas e histopatológicas de los casos se resumen en la **(Tabla II)**. Los miembros inferiores fueron los más comprometidos en 82 pacientes (88%); la localización en la planta de los pies y digital se presentó en 77 de los casos (94%). De los 11 melanomas localizados en miembros superiores, la localización más frecuente fue el lecho ungular 63.6% (n=7). Tanto en miembros superiores como inferiores, cuando el compromiso se dio en los dedos, el primero fue el más comprometido. Una frecuencia importante de estadios tumorales avanzados III (26.8%) (n=25) y IV (6.4%) (n=6) se registró en la serie. En los hallazgos histopatológicos, 46 (49.4%) pacientes presentaron un índice de Breslow superior a 2.1 mm y 39 (42%) tenían ulceración.

Característica	N	%
Localización del miembro		
Miembros superiores	11	11%
Dorsal	7	
Digital	4	
Dedo 1 (Índice)	0	
Dedo 2 (Medio)	2	
Dedo 3 (Anillo)	1	
Dedo 4 (Pulgar)	0	
Miembros inferiores	82	88%
Plantar	61	
Dorsal	18	
Dorsal	5	
Dedo 1 (Índice)	13	
Dedo 2	3	
Dedo 3	4	
Dedo 4	1	
Estadio tumoral		
IA	0	0%
IB	15	15%
IIA	18	18%
IIB	9	9%
IIC	5	5%
III	25	25%
IV	6	6%
No se dispuso del estado	5	5%
Índice de Breslow		
< 0.5 mm	0	0%
0.5-1 mm	32	32%
1.1-2 mm	24	24%
2.1-4 mm	32	32%
> 4.1 mm	14	14%
No se pudo determinar	11	11%
Nivel de Clark		
I	7	7%
II	38	38%
III	23	23%
IV	28	28%
V	6	6%
No se pudo determinar	38	38%
Ulceración	4	4%
No se pudo determinar	6	6%
No se pudo determinar	38	38%

* Clasificación TNM de la AJCC 2009 (American Joint Committee on Cancer). † Índice de Breslow in situ, I (≤ 1 mm); II (1.01-2 mm); III (2.01-4mm); IV >4mm ‡ Nivel de Clark: Nivel I: describe los tumores puramente epidérmicos. Nivel II: nos indica que la tumoración atravesó la unión dermo-epidérmica con invasión en la dermis papilar. Nivel III: son las tumoraciones que ocupan toda la dermis papilar expandiéndola. Nivel IV: la tumoración infiltra la dermis reticular. Nivel V: indica que la invasión ha llegado al tejido graso.

En la **Tabla III** se detalla el esquema terapéutico recibido por los pacientes. En 78 (83.8%) pacientes el tratamiento inicial de la patología fue quirúrgico, siendo la resección local ampliada la técnica quirúrgica más empleada (n=48 – 51.6%), seguido de la amputación la que se practicó en 30 (32.2%) pacientes. El mapeo linfático con ganglio centinela se realizó en 59 pacientes (75.6%). Otras terapias empleadas en este grupo fueron radioterapia en 18 casos (23%), interferón alfa en 14 pacientes (17.9%), quimioterapia en 8 pacientes (10.2%), cirugía más radioterapia en 18 casos (23%), cirugía más quimioterapia en 8 pacientes (10.2%), cuando el manejo incluyó radioterapia la modalidad más usada fue cobaltoterapia (61.1%) y con intención curativa en 10 pacientes (55.5%). En los casos que

recibieron quimioterapia el esquema DTIC fue el estándar de manejo. De los 93 pacientes, un total de 78 fueron manejados en la institución (Tabla III).

Características	n	%
Cirugía		
Pacientes llevados a cirugía	78	83.8
Tipo de cirugía		
Resección local ampliada	48	51.6
Amputación	30	32.2
Ganglio centinela realizado	59	75.6
Linfadenectomía ganglionar inguino-pélvica		
Por ganglio centinela positivo	22	28.2
Por compromiso ganglionar clínico	14	17.9
Reciben interferón alfa	14	17.9
Reciben quimioterapia	8	10.2
Radioterapia	18	23.0
Cirugía + Quimioterapia	8	12.8
Cirugía + Radioterapia	18	23.0
Cirugía+Quimioterapia+ Radioterapia	3	3.8

DISCUSIÓN

Se encuentra en este estudio retrospectivo, una frecuencia de casos de MAL importante, respecto del global de casos de melanoma atendidos en la institución. Un tercio de los pacientes tenía un estadio avanzado.

La mayoría de los pacientes eran de sexo masculino, lo que difiere de estudios como el de Pereda y col, donde se registró un predominio del sexo femenino¹², causado probablemente por tratarse de una serie de casos de un hospital de referencia; es posible que los MAL, como los otros melanomas, sean más agresivos en hombres¹³, pudiendo ser la causa para remitir a los pacientes (en su mayoría hombres) al INC.

Otras características de nuestra población fueron consistentes con lo publicado en la literatura. La edad promedio de presentación de los estudios es 60 años y la localización, es más frecuente en orden de importancia en zonas acrales (plantas y palmas), seguidas del aparato ungular^{6,14}. Los dedos más comprometidos en las extremidades, son el pulgar y el hallux con una frecuencia del 65 % (n=21), similar a lo referido por Durbec y col¹⁵, de una incidencia en tales sitios del 74%. Dicho fenómeno, la predilección del MAL por su localización en el pulgar y hallux, es explicado por la mayor cantidad de melanocitos en esos sitios, lo que hace difícil valorar el peso del trauma como factor etiológico.

Dentro de los factores etiológicos potenciales, el 11% de los sujetos registraban el antecedente de traumatismo en el sitio de la lesión, con acuerdo con lo referido en la literatura, de antecedente del 9% de trauma al inicio de la lesión⁸. Los factores etiológicos del MAL probablemente difieren de los melanomas cutáneos, que se presentan en otras localizaciones anatómicas. En áreas del cuerpo expuestas a altas dosis de radiación solar como cabeza y cuello, la exposición solar tiene un OR 3.67 95% IC (1.09-12.4)¹⁶. La radiación ultravioleta al parecer no juega un papel muy importante en la fisiopatología, en zonas no expuestas como palmas y plantas. En nuestra serie, la exposición solar crónica se presentó con una frecuencia (13.7%), consistente a lo sugerido por otros estudios¹⁷. No obstante ello, es importante considerar la calidad de la información derivada de un estudio

retrospectivo y en especial los sesgos de información potenciales, en el auto reporte y registro de la información clínica.

En una serie anterior de 281 casos en USA¹⁸, se demostró que la profundidad en la escala de Breslow, la presencia de ganglio centinela positivo, el estadio patológico y la presencia de ulceración, estuvieron asociados con una disminución en la supervivencia específica libre de enfermedad, siendo la presencia de ganglio centinela, la ulceración y la profundidad de Breslow los factores de peor pronóstico. El nivel de Clark no tuvo un efecto significativo en la supervivencia global^{19,20}. Algunos factores como la piel negra, el género masculino, la historia de trauma y la presencia de pigmentación del tumor, fueron identificados como factores pronósticos adversos para el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia global. La tasa elevada de estadios avanzados, es probablemente debida a la detección tardía de la enfermedad²¹, en parte a la rareza de esta patología. Un 42% de los pacientes con MAL son diagnosticados por el médico de atención primaria²²; entre los diagnósticos diferenciales deben descartarse: hematoma subungueal, paroniquia, onicomycosis nigricans o nevos y debe realizarse a través de una biopsia incisional, que incluya tanto la zona central del tumor como la periférica.

El tratamiento del melanoma es fundamentalmente quirúrgico, tanto para la lesión primaria como para el compromiso ganglionar^{23,24}. Se realizó linfadenectomía regional por ganglio centinela positivo en 22 pacientes (27.8%) y por compromiso ganglionar clínico evidente en 14 pacientes (17.7%). El mapeo linfático con la técnica de ganglio centinela, evita linfadenectomías innecesarias^{25,26}.

Este subtipo de melanoma parece tener características genéticas y moleculares, que puede derivar en el uso de terapias dirigidas (Targeted Cancer Therapies).

La frecuencia de mutaciones BRAF en MAL varió entre el 9,5 y 23%, nRAS entre el 0-47,9% de los casos y la mutación del gen cKIT se presenta en 11-13% de los MAL. La expresión de cKIT (analizado por inmunohistoquímica, usando anticuerpo cd117) fue observado en el 75-83% de pacientes de MAL^{27, 28,29}.

En los últimos años se han desarrollado nuevos agentes, basados en el mejor conocimiento de la biología de la célula tumoral y su interacción con el sistema inmunitario del huésped, con resultados prometedores que pueden aumentar la tasa de respuesta tumoral y la duración de ésta, respecto de la quimioterapia tradicional. Se están utilizando inhibidores de las quinasas BRAF, como el vemurafenib, indicado en el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no extirpable o metastásico e inhibidores de la tirosina-quinasa, en el manejo de melanomas en estado avanzado como una nueva modalidad³⁰. Al momento de la atención de los casos incluidos, la terapia con dacarbazina fue la opción de quimioterapia predominante^{31,32}.

Este trabajo ofrece información, sobre la presentación de esta variedad de melanoma en nuestro medio y la frecuencia relativa diferencial de esta patología, respecto de países desarrollados en latitudes alejadas de la línea ecuatorial. Existe poca información sobre la etiología y pronóstico del MAL, así como sobre la efectividad de las estrategias quirúrgicas y médicas para su manejo, en especial en estadios avanzados. Se están desarrollando estudios prospectivos y retrospectivos en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, con el fin de conocer mejor el comportamiento biológico de este tipo de tumor.

REFERENCIAS

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012; 62 (1): 10-29.

2. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol* 2009; 27 (1): 3-9.
3. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011. Primera Edición. Bogotá DC. Instituto Nacional de Cancerología 2015; (V1): 148.
4. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico 2010. Disponible en: <http://incancerologia.gov.co>. Consultado el 22 de Noviembre 2015.
5. Bristow I y Acland K. Acral lentiginous melanoma of the foot and ankle: a case series and review of the literature. *J Foot Ankle Res* 2008; 1: 11.
6. Phan A, Touzet S, Dalle S, Ronger-Savlé S, Balme B, Thomas L. Acral lentiginous melanoma: a clinic prognostic study of 126 cases. *Br J Dermatol* 2006; 155: 561-569.
7. Nagore E, Pereda C, Botella-Estrada R. Acral lentiginous melanoma presents distinct clinical profile with high cancer susceptibility. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 115-119.
8. Bormann G, Marsch WC, Haerting J, Helmbold P. Concomitant traumas influence prognosis in melanomas of the nail apparatus. *Br J Dermatol* 2006; 155: 76-80.
9. Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML, Tucker MA. Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in The United States, 1986-2005. *Arch Dermatol* 2009; 145: 427-434.
10. Green A, McCredie M, MacKie R, Giles G, Young P, Morton C y col. A case-control study of melanomas of the soles and palms. (Australia and Scotland) *Cancer Causes Control* 1999; 10: 21-25.
11. Balch MC. Final version of 2009 AJCC melanoma Staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6199-6206.
12. Pereda C, Traves V, Requena C, Serra-Guillén C, Llombart B, Sanmartin O y col. Estudio descriptivo de la presentación clínica del melanoma lentiginoso acral. *Actas Dermosifiliogr* 2012.
13. Joose A, De Vries E y Eckel R. Gender differences in melanoma survival: Female patients have a decreased risk of metastasis. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 719-726.
14. Takata M. Acral Melanoma: Clinical, Biologic and Molecular Genetic Characteristics. En: Murph M: *Melanoma in the Clinic: Diagnosis, Management and Complications of Malignancy*. InTech 2011; 3-14.
15. Durbec F, Martin L, Derancourt C, Grange F. Melanoma of the hand and foot: epidemiological, prognostic and genetic features. A systematic review. *Br J Dermatol* 2012; 166 (4): 727-739.
16. Whiteman D, Stickley M. Anatomic site, sun exposure and risk of melanoma cutaneous. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3172-3177.
17. O'Leary JA, Berend KR, Johnson JL, Levin LS, Seigler HF. Subungual melanoma: a review of 93 cases with identification of prognostic variables. *Clin Orthop Relat Res* 2000; (378): 206-212.

18. Bello DM, Chou JF, Panageas KS, Brady MS, Coit D, Carvajal RD y col. Prognosis of Acral Melanoma: A Series of 281 Patients. *Ann Surg Oncol* 2013.
19. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, Gershenwald JE, Ding S, Colt DG y col. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol* 2011; 29 (16): 2199-2205.
20. Rex J, Paradelo C, Mangas C, Hilari J.M, Fernández-Figueras MT, Ferrándiz C. Management of primary cutaneous melanoma of the hand and feet: a clinic-prognostic study. *Dermatol Surg* 2009; 35: 1505-1513.
21. Pollack LA, Li J, Berkowitz Z, Weir HK, Wu XC, Ajani UA y col. Melanoma survival in The United States, 1992 to 2005. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65 (5 Suppl 1): 578-586.
22. Papachristou DN, Fortner JG. Melanoma arising under the nail. *J Surg Oncol* 1982; 21: 219-222.
23. Moehrle M, Metzger S, Schippert W, Garbe C, Rassner G, Breuninger H. "Functional" surgery in subungual melanoma. *Dermatol Surg* 2003; 29: 366-374.
24. The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network SaNZGGW. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand, 2008.
25. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo NE, Lashoff R, Essner R. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 1307-1317.
26. Morton DL. Overview and update on the first and second Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. Research paper. *Clin Exper Metast* 2012; 29 (7): 699-706.
27. Colombino M, Capone M, Lissia A, Cossu A, Rubino C, De Giorgi V y col. BRAF/NRAS mutation among primary tumors and metastasis in patients with melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30 (20): 2522-2529.
28. Saldanha G, Potter L, Daforno P, Pringle JH. Cutaneous melanoma subtypes show different BRAF and NRAS mutation frequencies. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4499-4505.
29. Ashida A, Takata M, Murata H, Kido K, Saida T. Pathological activation of KIT in metastatic tumors of acral and mucosal melanomas. *Int J Cancer* 2009; 124: 863-868.
30. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J y col. Improved survival with Vemurafenib in melanoma with BRAF-V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507-2516.
31. Davar D, Tarhini AA, Kirkwood JM. Adjuvant therapy for melanoma. *Cancer J* 2012; 18 (2): 192-202.

32. Bedikian AY, DeConti RC, Conry R, Agarwala S, Papadopoulos N, Kim KB y col. Phase 3 study of docosahexaenoic acid-paclitaxel versus dacarbazine in patients with metastatic malignant melanoma. *Ann Oncol* 2011; 22 (4): 787-793.