
Utilización terapéutica de la criocirugía en el melanoma extensivo superficial (spreading).

Therapeutic use of cryosurgery in the spreading superficial melanoma.

Martínez Fiallos Carlos *
Martínez López Raúl **
Arboleda Lima Miriam ***

RESUMEN

Se presenta la siguiente revisión bibliográfica, orientada a los colegas médicos, en la práctica general, con la finalidad de obtener un acertado diagnóstico en la evaluación de una lesión tumoral pigmentada, así como describir modalidades terapéuticas existentes para el tratamiento del melanoma superficial de Spreading. Y entre éstos, una prácticamente inusual, como lo es la técnica crioquirúrgica que escapa de los lineamientos convencionales, como son, los que a continuación se menciona: quimioterapia, radioterapia, exsición local, exsición con margen de seguridad, exsición con linfadenectomía, exsición radical, etc. Hay ensayos terapéuticos como: el uso del DNCB (dinitroclorobenceno), para prueba de sensibilidad de la piel que nos permita valorar el pronóstico del melanoma maligno; si disminuye la sensibilidad, indica malignidad avanzada. Se ha usado el DTIC, Imadazole dicarboxamida más la BCG como prueba terapéutica, así como el uso del corynebacterium-parvum en pacientes post-quirúrgicos, por el riesgo de recurrencia. Debemos mencionar también los ensayos terapéuticos con el antiestrógeno tamoxifeno.

Palabras clave: Melanoma. Quimioterapia. Radioterapia. Exsición local. Exsición con margen de seguridad. Criocirugía.

SUMMARY

The following bibliographic revision is presented, oriented to the colleagues in general practice with the aim to obtain a correct diagnosis in the assessment of a pigmented tumorous lesion as well as to describe existing therapeutic methods for treatment of spreading superficial melanoma, and among them, one that is practically unusual as it is the cryosurgical technique which is out of the conventional directions as those we mention next: chemotherapy, radio therapy, local excision, excision with margin of safety, excision with lymphadenectomy, radical excision, etc. There are therapeutic trails such as: use of DNCB (dinitrichlorobenzene), as a sensitivity test that allows us to value the prognosis of the malignant melanoma; if sensitivity lessens, I means advanced malignancy. DTIC, Imidazole dicarboxamida has been used, plus BCG as a therapeutic test, as well as corynebacterium-parvum in post-surgical patients, because of the recurrence risk. We must also mention the therapeutic trials with the anti-estrogen tamoxiphene.

Key words: Melanoma. Chemotherapy. Radiotherapy. Local escisión. Escisión with safety margin. Cryosurgery.

Historia

La descripción del melanoma data desde la antigüedad; fue Hipócrates en el siglo V aC, a quien se le acredita la descripción de esta lesión por primera vez. CARSWELL (1838) fue el primero en utilizar el término de melanoma. PENBERTIN (1958) sugiere la exsición local y remoción de los linfonódulos inguinales.

HANDLEY (1907) norma la forma de reseca los tumores de este tipo. PRINGLE (1908) recomienda reseca el sitio primario del tumor con los ganglios correspondientes, principio que aún es válido¹.

* Médico – Cirujano, Dirección Provincial de Salud de Tungurahua.
** Médico – Dermatólogo, Dispensario Médico Municipal “Ambato”
*** Licenciada en Enfermería, hospital Provincial “Docente Ambato”

Incidencia y epidemiología

En la actualidad está aumentando rápidamente más que otros cánceres y aunque se supone que es el 1% de todos los cánceres, y sólo el 3% de las neoplasias malignas y es el responsable del 65% de las muertes, por todo esto tiene una trascendencia sanitaria². Además, constituye el 2.5% de todos los cánceres diagnosticados en varones mayores de 65 años³; la tasa cruda de incidencia del melanoma es de 1.7 - 2.9, 2.0 - 3.2 por 100.000 hombres y mujeres respectivamente⁴, el melanoma maligno es raro antes de la pubertad sólo 0.3 a 0.5% de todos los melanomas se diagnostica antes de los 13 años⁵, afecta a mujeres en las partes bajas de las piernas, mientras que a los hombres afecta en las partes posteriores altas^{6,7}. Se ha hecho también el diagnóstico de melanoma en albinos puros, donde su presencia es una rara ocurrencia, pues los mismos están presentes en un número normal en la piel de los albinos, pero los defectos aparecen en uno de los melanoblastos productores de pigmento, resultado de una reacción tiroxinasa dopa negativo^{8,9}.

El diagnóstico se lo hace por microscopía electrónica demostrando el pre-melanosoma y el melanosoma. Esto nos indica que el melanocito es necesario para la producción de melanina¹⁰.

Edad: conocemos melanomas que ocurre a edad temprana, como en la infancia y juventud; en estas edades su incidencia es rara¹¹. La mayor y alta incidencia ocurre en la cuarta, quinta y sexta décadas de la vida (Meyer y Gumpert 1953, Chara Lambidis y Patterson 1962, McSwain y colaboradores 1964, Cochran 1969).

Localización: ocurre en los siguientes sitios en orden de frecuencia, según el análisis de 190 casos hechos por Pack y Col. (1952). En el 15 al 85% de los pacientes se desarrolla sobre un nevo preexistente y el resto aparece sobre piel sana¹².

1. Extremidades inferiores	27%
2. Tronco	24%
3. Cabeza y cuello	22%
4. Extremidades superiores	9.8%
5. Región subungueal	2.9%
6. Varios sitios inusuales	10.9%
7. Sitios primarios desconocidos	2.4%

Localización de los melanomas en sitios especiales

Se ha reportado melanomas en cicatrices post vacunación; pocos casos se ha reportado como incidencia familiar de madre a hijo o entre hermanos^{13,14}.

Los melanomas de cuero cabelludo tienen su justificación y pobre reputación. Los que afectan superficies de membranas mucosas son de difícil control. Por vía linfática desde el cuero cabelludo se disemina el melanoma a frente, orejas, alrededor de la región parotídea. Posteriormente nódulos linfáticos retroauriculares afecta cuello y linfáticos cervicales profundos^{15,16}.

Conocemos reportes de melanomas subungueales que compromete las uñas, se confunde con granulomas piógenos, infecciones micóticas, etc.; por lo que requiere ser amputadas las falanges. Se considera la resección electiva de nódulos linfáticos regionales. El melanoma ocurre en palmas de las manos y plantas de los pies con cierta frecuencia^{17,18}.

Se ha reportado casos de regresión espontánea, lo cual se debe a una posible incidencia de factores Inmunológicos¹⁹.

Podemos resumir los sitios poco frecuentes de afectación por el melanoma: Melanoma subungueales, del canal anal, de la vulva, de origen extracutáneo, del oído externo.

Clasificación de los melanomas

W. Clark J.R. en 1970 intentó clasificar a los melanomas desde un punto de vista clínico-patológico, en cuatro grandes grupos a saber²⁰:

1. Léntigo maligno melanoma
2. Melanoma de extensión superficial
3. Melanoma acral lentiginoso
4. Melanoma nodular.

Existe autores como Akerman, que ven al melanoma como un solo proceso patológico, con variaciones clínico histológicas de acuerdo a su ubicación. La clasificación de Breslow evalúa el espesor vertical del tumor y/o el nivel anatómico en milímetros²¹.

Metástasis

1. Regular comunicación entre el sistema linfático y el sistema sanguíneo.
2. Sitio indiscriminado versus sitio específico de metástasis.
3. Es un complejo proceso que no tiene un simple mecanismo.
4. La tumorigénesis, que es distinto a metástasis²²

Fases en el manejo del melanoma

1. Identificación del paciente de alto riesgo
2. Diagnóstico: biopsia apropiada, confirmación histológica
3. Evolución, pronóstico, estadíos, historia.
4. Examen físico: de piel, investigar nódulos, tamaño de hígado y bazo, estudio radiográfico, test de función hepática²³.
5. Tratamiento:
 - . Exsición con márgenes quirúrgicos.
 - . Disección electiva de nódulos linfáticos
 - . Disección terapéutica de nódulos
 - . Quimioterapia
 - . Radioterapia
 - . Seguimiento
 - . Prevención y educación al paciente
 - . Estudios de Laboratorio.

Se incluye en estos estudios valores de eritrosedimentación, recuento plaquetario, química hepática, determinación de deshidrogenada láctica. Los estudios urinarios son generalmente negativos. La dopa es el componente más frecuentemente excretado en la orina. Se requiere estudios hepáticos por radioisótopos que nos ayudará a investigar variaciones fuera de lo normal. Se planifica una cirugía definitiva, cuando la evaluación dérmica se ha completado y si no hay evidencia de distintas metástasis en el sitio del melanoma primario del tumor o de los ganglios linfáticos regionales^{24,25,26}.

Otros métodos diagnósticos

En muchas ocasiones los dermatólogos tienen dificultad en el diagnóstico de tumor melanocítico. Un método propuesto para el diagnóstico de melanoma maligno es el de imagen de resonancia magnética que tampoco es de

criterio absoluto, pero si orienta este diagnóstico, así como: de melanomas primarios malignos, melanoma maligno metastático y tumores pigmentados benignos de la piel²⁷.

Otro método es la aplicación de la computación en el diagnóstico y pronóstico del melanoma maligno, se trata del NEVOSCOPE de fibra óptica igual a la tomografía axial computarizada buscando metástasis abdominales con citrato de Galio 67. Aplicable el método conocido como: A_B_C_D "ugly duckling rule"²⁸, que evalúa el tumor así:

- A. Asimetría.
- B. Borde regular.
- C. Cambio de coloración.
- D. Diámetro.

Proyecciones radiales: extensiones paralelas distribuidas de forma radial y asimétrica en la periferia del tumor.

Múltiples puntos marrones: agregados múltiples y focales de puntos marrón oscuro, puntos y glóbulos negros periféricos; deben ser negros y localizados en el borde de la lesión.

Puntos múltiples azul-grises: agregados de puntos azul-grises que forman una morfología similar a la pimienta (pepper-like)²⁹.

También conocemos el análisis del melanoma e imágenes gráficas por computadora (proyecto MAGIC). Otro es el reconocimiento Ag. NOR (Organización Regional de plata nucleolar). Otro es el estudio por Linfoscintigrafía^{28,29}.

Examen del paciente con melanoma

Un paciente con un posible melanoma, debe tener una buena anamnesis completa en cuanto al tiempo de evolución y las variaciones que se presenta en la forma, tamaño, coloración; la variación de los bordes y síntomas asociados que pudiesen existir y luego un examen físico minucioso, debe efectuarse una historia de lesiones primarias, previas y posibles, completarse con la historia familiar, en búsqueda de melanomas. El examen físico debe practicárselo con buena luz, examen general de la piel incluyendo palmas, plantas de los pies, región subungueal, y membranas mucosas^{29,30}.

El probable tumor primario, se lo determina examinando la región y valorando de acuerdo al A-B-C-D anteriormente descrito, buscando lesiones satélites, valorando los nódulos linfáticos regionales, que debe ser meticulosamente palpados; el abdomen también es explorado por hepatomegalia u otras masas que se pudiese encontrar, se complementa la exploración con el examen rectal y pélvico.

Un chequeo radiográfico en la visita inicial, es necesario por una eventual metástasis pulmonar. Se recomienda un estudio tomográfico pulmonar, por una posible metástasis o un foco primario localizado en él mismo³¹.

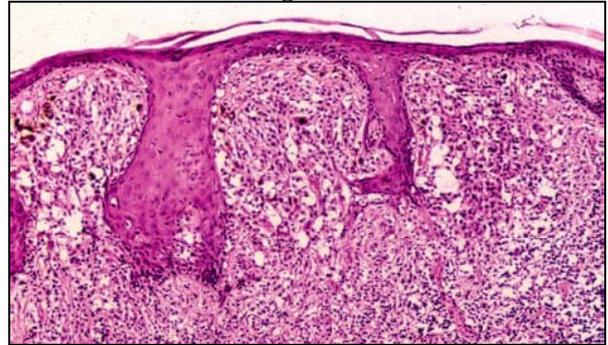
Melanoma superficial de spreading.

Descripción: es el tipo más común de melanoma; el 70% de los casos que se presenta en edad adulta (40 a 50 años) ocurre en cualquier parte del cuerpo, pero es común en la espalda, en el hombre y en las piernas en la mujer. Tumor de la categoría 10 en crecimiento superficial y profundo, así como central, en sus estadios tempranos. En los Estados Unidos de América afecta igual a hombres y mujeres. En el estado in situ generalmente el melanoma superficial de Spreading, existe por un corto período de tiempo que luego del estadio in situ, ocurre una invasión dérmica. Su crecimiento es usualmente intraepidérmico o en la capa capilar adyacente, clínicamente irregular, en forma de placa moteada de color negro y café, con áreas de despigmentación; parte del tumor puede ser macular, o en placas y puede ser también de forma clínica nodular. La lesión cuando es primariamente reconocida, usualmente aparece con una coloración clara irregular de crecimiento gradualmente centrífugo, en el transcurso de meses o años exhibe irregularidades: en su borde, en su color y superficie de elevación. La irregularidad en el borde incluye un festoneado. Según Mc.Govern, la tasa de sobrevida, a los 5 años, es del 70%^{18,19,20,27,28}.

Histología: In situ el melanoma superficial de Spreading muestra una proliferación de melanocitos atípicos, aislados en todos los niveles de la epidermis, la composición citológica puede variar. El tipo más común es el epiteloide, a su vez el más frecuente es el lentigo maligno; se presenta el patrón de hiperplasia melanocítica.

El melanoma de Spreading es conocido como un melanoma de Page Toide, por la tendencia de las células del tumor a ser desplazadas individualmente en pequeños nidos a todos los niveles de la epidermis^{30,31}. Figura 1.

Figura 1



Histopatología piel con una proliferación melanocítica atípica subepidérmica que ensancha las papilas dérmicas.

Fuente: Med cutan Iber lat Am; 32 (3): 105 2004.

Hay un patrón histológico, simulando la enfermedad de Pagets; cuando el melanoma de Spreading se localiza cercano a los genitales.

La pigmentación varía en grados, en algunos lugares puede haber ausencia, y en otros sitios hay una expansión usualmente clara. Un problema diagnóstico es diferenciar un melanoma, de un nuevo preexistente, una futura ayuda será la tendencia del lunar que va a presentar maduración, con incremento de células en la porción profunda de la lesión típica y cambios pleomórficos en su citología aparente^{26,27,28}.

Las células del melanoma tienen un fino pigmento granular, con un infiltrado superficial de linfocitos que están presentes; también puede haber necrosis y ulceración, se acompaña también de exudado seroso de fibrina y de neutrófilos^{30,31}. Figura 2.

Figura 2



Melanoma de extensión superficial.

Fuente: Med cuta Iber lat Am; 32(1): 3-17 2004.

La característica de este tipo de melanoma es una caleidoscópica combinación de colores, incluyendo café, negro, azul verdoso, blanco y variaciones al rojo. El color blanco y en ocasiones el azul verdoso, frecuentemente aparece en el sitio de regresión del tumor. Figura 3 y 4.

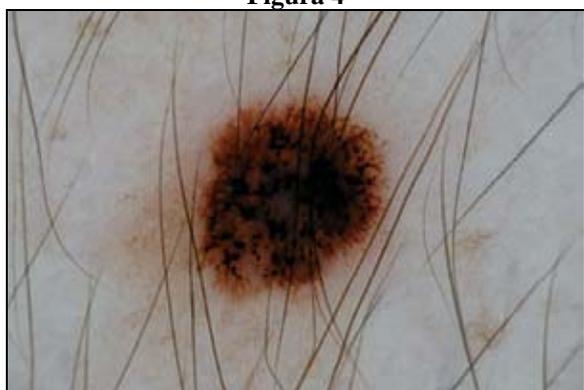
Figura 3



Melanoma de extensión superficial que presenta un patrón vascular atípico formado básicamente por un área eritematosa difusa en la parte central e izquierda con estructuras de regresión en su interior y la existencia en la parte superior derecha de un vaso en horquilla atípico (asterisco).

Fuente: Med cuta Iber lat Am; 32(1): 3-17 2004.

Figura 4



Melanoma de extensión superficial en el que destaca un área central de velo azul-gris.

Fuente: Med cut Iber lat Am; 31(1):3-17 2004

Esta lesión alguna vez puede ser nodular excrecente, correlacionarse con la fase vertical de crecimiento. Cuando el nevo displásico se convierte tempranamente en un melanoma invasivo, todos en un inicio son del tipo superficial de Spreading, el cual en la fase de crecimiento radial exhibe una proliferación de melanocitos atípicos de Spreading con característica Pagetoides; son células epiteloideas con núcleos prominentes, el citoplasma de estas células son de color pálido rosado que contiene gránulos de melanina secundarios a estadios de melagenización²⁸.

La evidencia de regresión es frecuentemente observada; el primer signo de regresión parece ser: inflamación y edema, con fibrosis dérmicas y nueva formación de vasos; macrófagos de melanina son observados frecuentemente en áreas de la epidermis.

Criocirugía en el tratamiento de cánceres de piel

Es un excelente procedimiento en el tratamiento de lesiones malignas cuando hay una adecuada selección de pacientes, tumores apropiados e instrumentación necesaria³¹.

Es un tratamiento de elección para algunos cánceres de piel y una alternativa para muchos otros, en comparación con la quimiocirugía de Mohs, cirugía convencional, electrocirugía y radioterapia^{30,31}.

Indicaciones de la criocirugía

Se la ha usado solamente en carcinomas basocelulares, seleccionados sean nodulares o ulcerados, también es útil en carcinomas espinocelulares, queratosis: actínica, por radiación, térmicas y lesiones mucosas con gran potencial de malignidad³¹.

Por los esporádicos efectos colaterales de este método, puede usarse en pacientes con potencial riesgo anestésico y quirúrgico.

En dermatología la criocirugía se emplea por ejemplo a más de la queratosis solar, en cuerno cutáneo, leucoplaquia, enfermedad de Pagets extramamario, querato acantoma.

La posible aplicación de criocirugía para el tratamiento de melanoma maligno, especialmente en el melanoma superficial de Spreading, se basa en los siguientes factores²⁸:

1. El frío induce destrucción de células de melanoma a temperaturas de -4 a -7 grados centígrados. Las células del tejido conectivo se destruye a temperaturas observadas entre los -20 grados centígrados.
2. Por microscopio electrónico se observa que las criolesiones muestra destrucción de membranas celulares, organelos intracelulares y núcleos.

3. Hay indicadores que la inmunidad humoral y celular son inducidos por la crioterapia, por lo que se cree que el riesgo de toxicidad no existe y fue de utilidad.

Tenemos dos diferentes posibilidades para la aplicación de criocirugía en el tratamiento para el melanoma maligno.

1. Criocirugía de melanoma maligno primario
2. Criocirugía paliativa para metástasis de estadíos II a IV.

El congelamiento es de importancia crítica, para la técnica de la crioterapia sucesiva en el melanoma maligno^{30,31}.

Las siguientes son condiciones necesarias:

- Congelamiento a alta velocidad 100°C. por minuto que es necesaria para la enucleación homogénea.
- Una temperatura menor de -21°C. puede utilizarse en las zonas de seguridad alrededor del tumor.
- Bajar lentamente la velocidad a 1°C. por minuto.
- Repetir el congelamiento con otros ciclos (no menos de dos).

El agente que reúne estos requisitos; es el nitrógeno líquido en punta de balón a -195oC, que es el material de elección para la realización de esta técnica. Para la aplicación hay dos métodos:

1. El de spray abierto
2. De contacto.

Se experimentó este método en piel de cerdo, el mejor método se considera el de spray abierto; puede inducir inclusive necrosis profunda; debe aplicarse en el centro de la lesión que se desea congelar^{25,27,29}.

Control pre-operatorio intra-operatorio y post-operatorio de aplicación de nitrógeno líquido con el método de spray abierto.

En las aplicaciones sucesivas de criocirugía, especialmente en el tratamiento de tumores malignos, como el melanoma maligno los siguientes requerimientos deben ser completados¹¹.

En el control pre-operatorio:

1. Diagnóstico clínico.
2. Determinación no invasiva de la ubicación profunda del tumor por ultrasonido.
3. Determinación del tiempo de congelamiento.

En el control intraoperatorio

La protección del tejido adyacente, debe ser una de las precauciones muy importantes, por el daño que puede causar el procedimiento; para esto se debe usar un cono de silicona, similar a los usados por odontólogos, que tenga el tamaño exacto de la superficie del tumor a tratar; debe incluir márgenes de seguridad. Se produce una disminución de flujo sanguíneo local circulante en este proceso operativo, se debe tener una adecuada presión sobre el cono aplicado a la superficie del tumor¹².

Biopsia del tumor

Al final del primer ciclo de congelación, las criobiopsias, con un corte transversal, entre el tumor y un punto profundo (determinado por ultrasonido) puede obtenerse rápidamente, tiene una ventaja: el tejido no se fragmenta y debe depositarse en formalina^{7,9,14}. Figura 6, 7 y 8.

Figura 6



Melanoma

Fuente: www.dermnetz.org/lesions/img/melanoma/ssmhtm/

Figura 7



Melanoma

Fuente: www.dermnetz.org/lesions/img/melanoma/ssmhtm/

Figura 8



Melanoma

Fuente: www.dermnetz.org/lesions/img/melanoma/ssmhtm/

Control de extensión de balón de hielo

Se requiere dos pequeños termómetros, uno se coloca horizontal y otro vertical, se continúa el congelamiento a temperatura de -21°C^{25} .

Control post-operatorio

1. Control clínico repetido de la evolución del tumor.
2. Posible tratamiento crioquirúrgico de masas tumorales cutáneas y subcutáneas.

No se ha observado recurrencias del melanoma maligno con criocostras²¹.

Aplicación de criocirugía en el melanoma maligno

En vista de los excelentes resultados obtenidos con criocirugía en los carcinomas basocelulares (rango de curación 96.5%) y de carcinomas escamocelulares (rango de curación del 99.39%), el tratamiento crioquirúrgico ha sido adaptado para el léntigo maligno, melanoma maligno cutáneo primario y en las metástasis de melanoma maligno. (BREITHAR y Col. 1985).

El monitoreo inmunológico está dirigido a la determinación de las células T helper; Células T supresoras I L-2+ células HLA-DRx, células B totales, células natural killer usando anticuerpos monoclonales³⁰. Estos parámetros inmunológicos son evaluados preoperatoriamente y en el segundo, sexto, vigésimo primer día de postoperatorio. Todos los pacientes son tratados con anestesia local^{29,30}.

Referencias bibliográficas

1. Albújar P: El Cáncer en Trujillo estudio de incidencia y mortalidad. CONCYTEC Trujillo-Perú 22-23 1992.
2. Armstrong B, English D: Epidemiologic studies cutaneous melanoma. 2nd ed, Ed.Lippincott Philadelphia -USA 12-22, 1992.
3. Brozena SJ, Fenske NA, Perez JR: Epidemiology of malignant melanoma. worldwide incidence, and etiologic factors. *Semin Surg Oncol*, 9:167-171,1992.
4. Buxton P: A B C Dermatologie. 2nd ed, Ed. Maloine París- Francia 143-147, 1993.
5. Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM et al: The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma.*Rev.Cancer*, 45: 3012-3017, 1980.
6. Breslow A. Thickness: Cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*, 172: 902—908, 1970.
7. Clark W, Bernardino EA: The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer. Rev.* 29: 705-706, 1971.
8. Demiss J: Superficial Spreading melanoma.*Rev. Clinical Dermatology*.Albany N.Y-USA 2: 11-53,1990.
9. Fitzpatrick T, Milton GW, Balch CH et al: Clinical characteristics cutaneous melanoma. 2nd ed.Ed Lippcott Philadelphia-USA 223-230, 1992.
10. Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K: *Dermatology in general Medicine* 4.a ed. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires-Argentina: 1078-1114 1993.
11. Garbe C, Buttner P, Bertz J, et al: Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer.Rev.* 75: 2484-2491 1995.

12. García L, Pérez A, Herrera A, Camacho F: Características clínicas y epidemiológicas del melanoma cutáneo en adultos jóvenes menores de 30 años. Rev. Medicina cutánea. Madrid-España 32 (6): 243-248 2004.
13. Halpern A, Schuchter L: Prognostic models in melanoma. Seminars in Oncology 24: 2-7 1997.
14. Howard K, Koh M, Miller D: Who discover melanoma?. Rev. Journal of the American Academy of the Dermatology, Boston-USA 6: 9-14 1990.
15. International Union Against Cancer: TNM Clasification of malignant melanoma 5th ed. Ed. Wiley-Luis New York-USA 118-121 1997.
16. Marini M, Saponaro A, Casas J, Remorino M: Melanoma recurrente local: la Importancia de diferenciar el tipo verdadero del tipo metastático. Rev. Medicina cutánea. Madrid-España, 32(3) 1-8, 2004.
17. Mesahiro Y, Hiron K: Diagnostic utility of magnetic resonance imaging in malignant melanoma. Rev. Journal of the American Academy of Dermatology, Saga-Japan 27: 15-22 1995.
18. Murphy G, Lawrence W, Lenhard R: Oncología Clínica. 2.a ed. Edit OPS/OMS, Washington-USA 342-348 1996.
19. National Institutes of Health: Consensus Development on early melanoma. Diagnosis and treatment of early melanoma. JAMA: 268: 1314-1319 1992.
20. Ocampo J, Medrano O, Vidaurri L: Cirugía micrográfica de Mohs en tumores malignos de la piel. Rev. Medicina cutánea. Madrid-España. 32(2) 65-70 2004.
21. Olivares L: cáncer en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas. Boletín del INEN, 16: 4-9 1994.
22. Reintgen DS, Mc Carty KM, Seigler HF: Malignant melanoma in black American and white American populations. A comparative review JAMA: 248: 1856-1859 1982.
23. Ruiz-Maldonado R: tratado de Dermatología Pediátrica. 1ª ed, Ed Interamericana, México D.F.-México 806-807, 1992.
24. Swetter M, Smoller R, Bauer A: Cutaneous cancer and malignant melanoma. 1st ed. Ed. Churchill – Livingstone United States of America, 1023-1081 1995.
25. Echwahd W: Criocirugía en el tratamiento del melanoma maligno. Rev. Dermatology, Hamburgo- Alemania, 8: 62-66, 1990.
26. Reuven B, Ilan K: Malignant melanoma with histologic diameter less than 6mm. Rev Journal of the American Academy of Dermatology. Haifa-Israel, 26:16-18, 1992.
27. Rutowits C, Garrido N, De Castro F: Melanoma amelanótico. Rev. Medicina cutánea. México-Mexico D.F. 18:49-57, 1990.
28. Howard K, Koh M, Miller D: Who discover melanoma?. Rev. Journal of the American Academy of the Dermatology, Boston-USA, 6: 9-14 1990.
29. Sabine K, Garbe C: Epidemiologic evidence for the role of melanocytic nevi as risk markers and direct precursors of cutaneous malignant melanoma. Rev. Journal of the American Academy of the Dermatology, Berlin-Alemania 26:9-20, 1990.
30. Ravichandran G.: Melanoma. www.onconews.org/cancers/superficialspreading,15/05/07
31. Zaballos P, Carrera C, Puig S, Malveyh J: criterios dermatoscópicos para el diagnóstico del melanoma. Rev. Medicina cutánea. Madrid-España 32(1):5-15, 2004.

Dr. Carlos Martínez F.

Teléfonos: 593-03-2412726; 096090608

Correo electrónico: c.martinez30@yahoo.es

Fecha de presentación: 25 de abril de 2006

Fecha de publicación: 01 de octubre de 2007

Traducido por: Dr. Gonzalo Clavijo.