

Artículo original

Relación entre ganglio centinela positivo y el espesor de Breslow en pacientes con melanoma cutáneo primario

Relationship between positive sentinel lymph node and Breslow's depth in patients with primary cutaneous melanoma

Stephan Kronau-Manzoni¹, Edgar Gómez-Argumosa¹, Iván Barrios², Julio Torales³

¹Oncología Nuclear. Instituto Nacional de Cancerología. México DF - México.

²Matemática Estadística. Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo - Paraguay.

³Metodología de la Investigación. Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo - Paraguay.

RESUMEN

Introducción: es sabido que el pronóstico del melanoma cutáneo depende, entre otros factores, de la existencia de diseminación linfática a ganglios. La biopsia del ganglio centinela busca identificar metástasis ganglionares subclínicas.

Objetivo: el presente estudio tuvo por objetivo analizar la asociación entre la presencia de ganglio centinela positivo, identificado mediante rastreo con radioisótopo ^{99m}Tc-coloide de Renio, y el espesor de Breslow hallado en la lesión primaria a nivel cutáneo.

Metodología: se analizaron 52 pacientes. Se realizó la búsqueda del ganglio centinela por el método de rastreo con radioisótopo ^{99m}Tc-coloide de Renio y posterior biopsia del mismo, en pacientes tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de México, entre enero de 2015 a agosto de 2016, con diagnóstico de melanoma cutáneo y espesor de

Breslow mayor o igual a 1mm o con menor a 1mm y otros criterios de riesgo como la ulceración. Aquellos con biopsia positiva fueron sometidos a linfadenectomía. Además, se recogieron las siguientes variables: sexo, edad, localización, tipo de melanoma, espesor de Breslow y ulceración.

Resultados: la edad media de la muestra fue 57 ± 15 años. El 63,5% de los pacientes fue del sexo masculino. El tipo histológico más frecuente fue el melanoma de extensión superficial (69,2%). Se detectó positividad del ganglio centinela en 46,2% y 28,8% presentó Breslow $>4,0$ mm. Se encontró relación entre la presencia de ganglio centinela positivo y espesor de Breslow ($p=0,007$).

Conclusiones: a medida que aumenta el espesor de Breslow, lo hace también el encuentro de metástasis en ganglio centinela. Se recomienda realizar estudios de casos y controles para evaluar el factor predictivo que puede llegar a tener el encontrar ganglio centinela positivo.

Palabras claves: ganglio centinela, espesor de Breslow, melanoma cutáneo.

ABSTRACT

Introduction: It is known that the prognosis of cutaneous melanoma depends, among other factors, on the existence of lymphatic spread to lymph nodes. Sentinel node biopsy seeks to identify subclinical lymph node metastases.

Objective: The present study aimed to analyze the association between the presence of positive sentinel lymph node, identified by Rhenium ^{99m}Tc -colloid radioisotope tracing, and the Breslow's depth found in the primary lesion at the cutaneous level.

Methodology: 52 patients were analyzed. The sentinel lymph node was searched by the rhenium ^{99m}Tc -colloid radioisotope and subsequent biopsy of it in patients treated at the Instituto Nacional de Cancerología of Mexico, between January 2015 and August 2016, with a diagnosis of cutaneous melanoma and Breslow's depth greater-than or equal to 1mm or less-than 1mm and other risk criteria such as ulceration. Those patients with positive biopsy underwent lymphadenectomy. In addition, the following variables were collected: sex, age, location of the lesion, type of melanoma, Breslow's depth, and ulceration.

Results: Mean age of the sample was 57 ± 15 years. 63.5% of the patients were male. The most frequent histological type was superficial spreading melanoma (69.2%). 46.2% had positive sentinel lymph node. 28.8% presented Breslow >4.0 mm. A relationship was found between the presence of positive sentinel lymph node and Breslow's depth ($p=0.007$).

Conclusions: As Breslow's depths increases, so does the metastasis encounter in sentinel lymph nodes. It is recommended to carry out case-control studies to evaluate the predictive factor that may result in finding a positive sentinel lymph node.

Keywords: sentinel lymph node, Breslow's depth, cutaneous melanoma.

Autor correspondiente:

Dr. Stephan Kronau-Manzoni.

Dirección: Av. San Fernando No. 22, Col. Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080 México, D.F. Estados Unidos Mexicanos

Correo electrónico: stephankronau@gmail.com

Artículo recibido: 15 marzo 2017

Artículo aceptado: 29 mayo 2017

INTRODUCCIÓN

Se sabe que el melanoma es un tumor con índices epidemiológicos diferentes a cualquier otro⁽¹⁾. El incremento anual de las tasas de incidencia varía entre el 3 al 7% en los diferentes países de población de piel caucásica⁽²⁾. Con este aumento se estima que cada 10 o 20 años se duplique su incidencia.

Dicho incremento permite su catalogación mundial de "Epidemia de melanoma"⁽³⁾, convirtiéndose en un problema de suma importancia de salud pública a nivel mundial⁽⁴⁾. Su incidencia por continentes tiene en primer lugar Oceanía, con Australia y Nueva Zelanda encabezando la lista. En segundo lugar, tenemos a América del Norte, y Europa en tercer lugar⁽⁵⁾. En Europa, se diagnostican aproximadamente 60 000 nuevos casos al año (26 100 en varones y 33 300 en mujeres), representando el 1% de los cánceres diagnosticados al año. Estas cifras de incidencia en Europa son levemente superiores en mujeres que en varones, siendo aproximadamente de 7 y 6 casos por 100 000 personas al año en mujeres y hombres respectivamente, siendo esta tendencia contraria a la del resto del mundo (en los países con mayores tasas de incidencia como Australia, Nueva Zelanda y Estados Unidos, las cifras son mayores en hombres que en mujeres). Estas cifras siguen un gradiente con dirección Norte a Sur, dando así las mayores tasas de incidencia a los países nórdicos, con aproximadamente 15 casos por 100 000 habitantes al año⁽⁵⁾. Contrariamente, los países de la cuenca mediterránea, entre ellos España, presentan tasas más bajas, de entre 5

a 7 casos por 100 000 habitantes al año aproximadamente ⁽⁶⁾, aunque estos países han mostrado un aumento importante en los últimos años ⁽⁷⁾.

En contrapartida al incremento en la incidencia de melanoma, se han producido en las últimas décadas un aumento a nivel de las líneas de investigación en torno a esta patología agresiva. Se sabe que el comportamiento biológico del melanoma maligno está determinado por la interacción de múltiples factores que determinarán el pronóstico del paciente y, por ende, su manejo terapéutico. Gran avance se ha tenido en la genética del tumor para intentar determinar sus bases moleculares⁽⁸⁾, aunque en la actualidad todavía no existe ningún marcador molecular, cromosómico, inmunohistoquímico o histopatológico conocido a nivel del tumor primario que pueda predecir su comportamiento⁽⁹⁾.

El acuerdo al que todos los expertos arriban es que el pronóstico de un paciente diagnosticado de melanoma maligno dependerá fundamentalmente de los siguientes factores: el espesor del tumor primario (medido a través del grosor micrométrico de Breslow) y la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales ⁽¹⁰⁾, así como la ulceración y las mitosis celulares.

Para determinar el estado histológico de los ganglios linfáticos regionales, la realización de la biopsia del ganglio centinela (ganglio en la cadena linfática en la cual los vasos linfáticos aferentes drenan primero) se ha convertido en el procedimiento diagnóstico más preciso que existe. Esta es una técnica diagnóstica introducida recientemente, que persigue la identificación de metástasis ganglionares subclínicas con mínima morbilidad⁽¹¹⁾. La técnica ha superado a otras no invasivas convencionales, como la ecografía ganglionar o la tomografía por

emisión de positrones (PET-CT), las cuales requieren mayor volumen tumoral para detectar metástasis y, por ende, ofrecen un diagnóstico más tardío. En la actualidad el estado histológico del ganglio centinela se ha convertido en el factor pronóstico más importante en términos de supervivencia, siendo ampliamente utilizado para estandarizar criterios y resultados entre los distintos grupos de trabajo⁽¹²⁾. La utilidad de la biopsia del ganglio centinela como factor pronóstico en la supervivencia de los pacientes con melanoma ya ha sido avalada por algunos estudios [\(13, 14\)](#).

El presente estudio tuvo por objetivo analizar la asociación entre la presencia de ganglio centinela positivo, identificado mediante rastreo con radioisótopo ^{99m}Tc-coloide de Renio, y el espesor de Breslow hallado en la lesión primaria a nivel cutáneo.

MÉTODOS

Estudio observacional, analítico con muestreo no probabilístico a criterio realizado en septiembre del 2016. La muestra estuvo conformada por 52 sujetos con melanoma cutáneo que consultaron en el Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México, durante el período de enero de 2015 a agosto 2016.

Variables independientes: espesor de Breslow, que según la literatura consultada, sus límites son⁽¹⁵⁾: menor o igual a 1 mm (pT1); de 1,01 a 2 mm (pT2); de 2,01 a 4 mm (pT3); y mayor de 4 mm (pT4).

Variable dependiente: biopsia de ganglio centinela, el cual fue identificado por método de rastreo mediante radioisótopo ^{99m}Tc - coloide de Renio en las gamma-cámaras del Servicio de Medicina Nuclear e Imagen Molecular del Instituto Nacional de Cancerología de

México, y que fueron sometidos a biopsia y analizados histopatológicamente para encontrar células tumorales.

Para establecer asociación entre las variables se utilizó el test exacto de Fisher-Freeman-Halton, con un nivel de significancia bilateral alfa de 0,05.

Se realizó biopsia del ganglio centinela a todos aquellos pacientes a los que se les habían diagnosticado y extirpado melanomas con espesor tumoral (Breslow) superior o igual a 1 mm y que no presentasen adenopatías palpables al diagnóstico. Además, debido a que un porcentaje importante de pacientes (6%) con melanomas de menos de 1 mm de espesor han demostrado tener metástasis subclínicas al efectuarse la biopsia del ganglio centinela⁽¹⁶⁾, se incluyeron de forma individualizada pacientes con menor espesor acompañados de algún otro criterio de riesgo como crecimiento vertical temprano, ulceración, mitosis, nivel IV de Clark y regresión extensa, según indican los nuevos protocolos de actuación en la prevención y tratamiento del melanoma ^(10, 17).

En primer lugar se detectaron los ganglios centinelas mediante marcaje con radioisótopos de ^{99m}Tc-coloide de Renio; se determinaron y marcaron los ganglios linfáticos regionales mediante una linfografía isotópica dinámica tras la inyección intradérmica perilesional de contraste (0,5-1mCi de sulfuro de antimonio coloidal marcado con ^{99m}Tc), con la dosis fragmentada en 2-4 inyecciones. Los ganglios se localizaron mediante rastreo con gammacámara en el servicio de Medicina Nuclear e Imagen Molecular del Instituto Nacional de Cancerología de México y fueron sometidos a biopsia y llevados a estudio histopatológico.

Se realizó un estudio histopatológico para determinar la existencia de células tumorales. Para ello, los ganglios fueron fijados con formaldehído al 5% y embebidos posteriormente en parafina para ser analizados mediante un estudio histopatológico rutinario con hematoxilina-eosina, e inmunohistoquímico con S100 y HMB45, y realización de cortes seriados hasta agotar la pieza.

Los pacientes con biopsia de ganglio centinela positivos para células tumorales fueron sometidos a una segunda intervención quirúrgica para la realización de una linfadenectomía de la cadena ganglionar afecta.

El seguimiento posterior de los pacientes se realizó de acuerdo con los protocolos establecidos para el melanoma en función del estadio TNM del tumor ⁽¹⁸⁾ y los protocolos del servicio que envió a estos pacientes a realizar el marcaje de ganglio centinela.

Paralelamente a la biopsia de ganglio centinela de los pacientes, se realizó un estudio retrospectivo recogiendo de forma protocolizada información a partir de la revisión de sus historias clínicas. Se recogió el sexo (hombre/mujer), edad en el momento del diagnóstico (≤ 25 , 26-45, 46-65, > 65 años), espesor de Breslow (mm) (≤ 1 ; 1,01-2; 2,01-4; > 4) y tipo histológico (melanoma de extensión superficial, melanoma lentigo maligno, melanoma acral lentiginoso y melanoma nodular).

En todo momento se respetaron los principios éticos en investigaciones biomédicas. El presente estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del Instituto Nacional de Cancerología de México. Los pacientes leyeron y firmaron un consentimiento informado y sus datos fueron tratados de manera confidencial.

RESULTADOS

Descripción de la muestra

Se incluyeron un total de 55 pacientes, de los cuales fueron descartados 3 por no poseer la ficha clínica con todos los datos necesarios, en los que se pudo evaluar la pieza histológica del melanoma original.

La edad media en el momento de la realización de la biopsia del ganglio centinela fue de 57 ± 15 años, con predominio masculino en nuestra muestra (33 hombres, 63,5%) frente a las mujeres (19 pacientes, 36,5%). En el 69% de los casos, el tipo histológico encontrado fue el melanoma de extensión superficial (36 pacientes). Le siguieron el nodular (12 pacientes), el lentiginoso acral (3 pacientes) y el de crecimiento vertical (1 paciente). La ulceración estuvo presente en 2 pacientes. La zona más afectada fue la planta del pie (en 30 pacientes), seguida del rostro (en 6 pacientes). Otras áreas afectas fueron el hombro (1 paciente), la escapula (3 pacientes), el muslo (3 pacientes), la rodilla (1 paciente), la mano (3 pacientes), el antebrazo (2 pacientes) y el esternón (3 pacientes).

En la tabla 1 se resumen las características relativas a la positividad del ganglio centinela y al espesor de Breslow encontradas en los pacientes. (Tabla 1).

Tabla 1. Características sobre ganglio centinela y espesor de Breslow (n 52)

Variable	N	%
Positividad de Ganglio Centinela		
Sí	24	46,2
No	28	53,8
Espesor de Breslow		
Menor o igual a 1 mm	14	26,9
De 1,01 a 2 mm	9	17,3
De 2,01 a 4 mm	14	26,9
Mayor de 4 mm	15	28,8

Relación entre la positividad del ganglio centinela y el espesor de Breslow

Realizando la comparación analítica entre las variables encontramos que existe relación entre la positividad del ganglio centinela y el espesor de Breslow con una significancia de $p=0,007$ según se puede observar en la tabla 2 donde se expone los resultados del test exacto de Fisher-Freeman-Halton para variables cualitativas (Tabla 2).

Tabla 2. Tabla de contingencia entre positividad del ganglio centinela y espesor de Breslow (n=52) (p=0,007)

Espesor de Breslow	Positividad del ganglio centinela	
	Sí (n)	No (n)
Menor o igual a 1 mm	2	12
De 1,01 a 2 mm	3	6
De 2,01 a 4 mm	8	6
Mayor a 4 mm	11	4

DISCUSIÓN

El melanoma es un tipo de cáncer de piel frecuentemente diagnosticado y su incidencia ha aumentado desde 1950 a nuestros días. Es una enfermedad que se encuentra generalmente en hombres y en poblaciones rurales o aquellas que estén más expuestas a los rayos ultravioletas del sol, el cual ha demostrado una estrecha relación con esta patología⁽¹⁹⁾.

Los tipos de melanoma más encontrados son el melanoma lentiginoso acral y el melanoma nodular, con frecuencias de 44,8% y 17,2%, respectivamente⁽¹⁹⁾. Es de suma importancia realizar un tamizaje y así llegar al diagnóstico precoz de esta patología puesto que ello implica una reducción de la mortalidad, morbilidad y, por supuesto, los costos del tratamiento ya que la inspección de la piel del paciente para detectar lesiones sospechosas reduce significativamente la incidencia de melanomas de grosor avanzado⁽²⁰⁾.

El melanoma es una neoplasia bastante agresiva y de mal pronóstico cuando no se detecta a tiempo, originada en los melanocitos con alteraciones en la unión dermoepidérmica y con progresiva invasión de la dermis; esto último es de importancia para el pronóstico del

paciente⁽²¹⁾. Por lo anterior, los estudios epidemiológicos son de especial importancia ya que permiten detectar grupos vulnerables y factores a los que están expuestos, pudiendo así encontrar posibilidades de intervención sobre aquellas variables que pueden ser modificadas, buscando reducir así la incidencia de esta neoplasia.

En este trabajo se analizó la relación existente entre el espesor de Breslow y la presencia de metástasis en el ganglio centinela. Se encontró una mayoría de hombres, pues el 63,5% correspondió a este sexo. La literatura especializada informa que la mortalidad por melanoma se corresponde con un 37 a 57% con el sexo masculino, sin embargo el porcentaje de afectación varía bastante, dependiendo de los lugares donde se investiga, ya que otros estudios epidemiológicos han encontrado un mayor número de mujeres con esta afección^(22, 23).

Sabemos que la piel tiene patrones específicos de drenaje linfático a los ganglios regionales, lo que se refleja en la técnica de biopsia del ganglio centinela, y que la principal vía de diseminación de este tipo de cáncer es la vía linfática (a pesar de que puede ocurrir por la vía hematógena); así, el estado del ganglio centinela refleja el estado de los demás ganglios pertenecientes a esa cadena⁽²⁴⁾. Es por esta razón que la biopsia del ganglio centinela en los pacientes con melanoma nos proporciona información importante sobre las vías de diseminación linfática del tumor y de esta forma ayuda a pensar en el pronóstico.

En nuestra muestra, el 46,2% mostró positividad en el ganglio centinela, una frecuencia no alejada del 33,8% encontrado en otro estudio realizado⁽²⁵⁾, donde se observan relaciones con el grosor de Breslow y el nivel de Clark, aunque sin encontrar asociación estadística entre estas variables.

Encontramos mucha variedad en los grosores de Breslow encontrados. No obstante, el espesor más encontrado fue el de mayor a 4 mm; esto último contrasta con el estudio de Káram-Orantes y colaboradores, que encontró un espesor de Breslow menor a 0,76 en el 19,3% de los casos ⁽²⁶⁾. A diferencia del estudio realizado por Bañuelos-Andrío y colaboradores ⁽²⁵⁾, encontramos asociación entre el espesor de Breslow y la presencia de ganglio centinela. Se debe acotar aquí que una limitación de nuestro estudio está dada por el tipo de muestreo realizado, así como por la utilización del enfoque cualitativo del espesor de Breslow en lugar de un enfoque cuantitativo, lo que disminuye nuestra potencia estadística y no permite la dirección de esta asociación. Sin embargo, por los resultados podemos observar e intuir que a medida que aumenta el espesor de Breslow aumenta también el encuentro de metástasis en ganglio centinela.

CONCLUSIONES

Encontrar un ganglio centinela puede indicar la gravedad del melanoma al que nos enfrentamos, por lo que se recomienda realizar estudios de casos y controles para poder saber el verdadero factor predictivo que puede llegar a tener el encontrar un ganglio centinela positivo y el espesor del tumor; por lo que también es recomendable realizar estudios de regresión logística con este mismo fin.

REFERENCIAS

1. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. Br J Dermatol. 2002;146(Suppl 61):1-6.

2. Koh HK. Cutaneous melanoma. *N Engl J Med.* 1991;325(3):171-182.
3. Marks R. Epidemiology of melanoma. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25(6):459-463.
4. Lázaro Ochaita P, Bittini Copano Á, Bueno Marco C, Escat Cortés JL, Lecona Echevarría M, Pérez Santos S. Mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela en el melanoma cutáneo. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2001;92(7):319-333.
5. Curado M, Edwards B, Shin H, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al., editores. *Cancer Incidence in Five Continents Vol IX.* Lyon: IARC Scientific Publications, 2007.
6. Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2001;14(5):280-290.
7. Sáenz S, Conejo-Mir J, Cayuela A. Epidemiología del melanoma en España. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96(7):411-418.
8. Ibrahim N, Haluska FG. Molecular pathogenesis of cutaneous melanocytic neoplasms. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:551-579.
9. Carlson JA, Ross JS, Slominski A, Linette G, Mysliborski J, Hill J, et al. Molecular diagnostics in melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(5):743-775.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. 2014. [citado el 31 de diciembre de 2016]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf
11. Moehrle M, Schippert W, Rassner G, Garbe C, Breuninger H. Micrometastasis of a Sentinel Lymph Node in Cutaneous Melanoma Is a Significant Prognostic Factor for Disease-Free Survival, Distant-Metastasis-Free Survival, and Overall Survival. *Dermatol Surg.* 2004;30(10):1319-1328.

12. Balch CM, Soong S-J, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin.* 2004;54(3):131-149.
13. Cuéllar FA, Vilalta A, Rull R, Vidal-Sicart S, Palou J, Ventura P-J, et al. Small cell melanoma and ulceration as predictors of positive sentinel lymph node in malignant melanoma patients. *Melanoma Res.* 2004;14(4):277-282.
14. Nowecki ZI, Rutkowski P, Nasierowska-Guttmejer A, Ruka W. Sentinel lymph node biopsy in melanoma patients with clinically negative regional lymph nodes - one institution's experience. *Melanoma Res.* 2003;13(1):35-43.
15. Seuma JMC, Laborda RMM, Brusau MB. Estadificación y pronóstico del melanoma. *Piel.* 2005;20(3):133-140.
16. Bedrosian I, Faries MB, Guerry D, Elenitsas R, Schuchter L, Mick R, et al. Incidence of sentinel node metastasis in patients with thin primary melanoma (≤ 1 mm) with vertical growth phase. *Ann Surg Oncol.* 2000;7(4):262-267.
17. Asin M, Bañuls J, Berrocal A, Giménez J, González M, Guillen C, et al. Guía de Prevención y Tratamiento del Melanoma. Valencia: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat, 2006.
18. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6199-6206.
19. Handjani F, Saki N, Parhizgar A, Kardeh S, Rafiee S, Nezhad LY, et al. Epidemiology of Malignant Melanoma over a Thirty-two Year Period (1981-2013) in Southern Iran. *Middle East J Cancer.* 2016;7(4):199-202.

20. Orendain-Koch N, Ramos-Álvarez MP, Ruiz-Leal AB, Sánchez-Dueñas LE, Crocker-Sandoval AB, Sánchez-Tenorio T, et al. Melanoma en la práctica privada en México: un diagnóstico oportuno. *Dermatología Rev Mex.* 2015;59(2):89-97.
21. Swan MC, Furniss D, Cassell OCS. Surgical management of metastatic inguinal lymphadenopathy. *BMJ.* 2004;329(7477):1272-1276.
22. Szot Meza J. Mortalidad por melanoma en Chile: 1990-2013. *Piel.* 2016;31(6):388-392.
23. Ramos P, Cañete F, Dullak R, Bolla L, Centurión N, Centurión A, et al. Epidemiología del cáncer de piel en pacientes atendidos en la Cátedra de Dermatología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción, Paraguay (2008-2011). *An. Fac. Cienc. Méd.* 2012;45(2):49-70.
24. Piccolo Johanning L, Brenes Leñero E. Actualidades del ganglio centinela en el melanoma cutáneo. *Med Leg Costa Rica.* 2015;32(2):109-119.
25. Banuelos-Andrío L, Rodríguez-Caravaca G, López-Estebanz JL, Rueda-Orgaz JA, Pinedo-Moraleda F. Biopsia selectiva del ganglio centinela en melanoma: experiencia durante 8 años en un hospital universitario. *Cir Cir.* 2015;83:378-385.
26. Káram-Orantes M, Toussaint-Caire S, Domínguez-Cherit J, Veja-Memije E. Características clínicas e histopatológicas del melanoma maligno en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González". *Gac Méd Méx.* 2008;144(3):219-222.