



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO, I.A.P. "HOSPITAL DR.
LUIS SÁNCHEZ BULNES"

**MELANOMA PALPEBRAL: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOLÓGICAS
E INMUNOFENOTIPO.**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA (OFTALMOLOGÍA)

PRESENTA: DRA. GRECIA Yael ORTIZ RAMIREZ

TUTOR: DR. ABELARDO A. RODRIGUEZ REYES
JEFE DEL SERVICIO DE PATOLOGÍA OFTÁLMICA ASOCIACIÓN PARA
EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO, I.A.P.
"HOSPITAL DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES"

MÉXICO CDMX., AGOSTO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

MELANOMA PALPEBRAL: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOLÓGICAS E INMUNOFENOTIPO.

Dra. Grecia Yael Ortiz Ramirez

Residente de tercer año de Oftalmología

Correo electrónico: gaiax4@hotmail.com

Este trabajo fue realizado en la Asociación para Evitar la Ceguera en México, Hospital “Dr. Luis Sánchez Bulnes”, ubicado en la calle Vicente García Torres No.46, colonia Barrio de San Lucas Coyoacán, CP 04030, México D.F.; número telefónico 1084-1400.

ÍNDICE

Índice	3
Resumen	4
Revisión de la literatura	6
Objetivo	12
Material y métodos	12
Resultados	12
Discusión	17
Conclusiones	19
Bibliografía	20

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar las características clínicas, histología e inmunofenotipo del melanoma palpebral epidemiológicas en población Mexicana que se presentó a examen oftalmológico en la Asociación para Evitar la Ceguera en México en un periodo de 2000 al 2018.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se revisaron expedientes de pacientes que se presentaron a la Asociación para Evitar la Ceguera en México en el periodo comprendido de 2000 al 2018. Se seleccionaron los pacientes con diagnóstico de Melanoma palpebral. Los pacientes que no cuenten con el reporte histopatológico serán excluidos.

Se obtendrán datos de edad, sexo, tiempo de evolución, localización de la lesión, tipo histológico, profundidad de Breslow, Ulceración, índice mitótico, margen quirúrgico, invasión linfovascular, satelitosis, número de metástasis ganglionares, metástasis, estadificación, positividad para: proteína S-100, Melan- A, HMB-45

RESULTADOS: Se estudiaron 15 pacientes (15 párpados). En total fueron 10 mujeres (66%) y 5 hombres (33%). La edad media de presentación fue a los 61 años (rango de 29 a 89 años). El párpado inferior fue el más afectado en 80% mientras que el superior 20%. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue 13.5 meses con un rango de 1 hasta 60 meses. El subtipo histológico más común fue el melanoma nodular (n=6, 40%), seguido de acral lentiginoso (n=4, 27%), lentigo maligno (n=2, 13.3%) ninguno de nuestros pacientes presentaron el subtipo extensión superficial y en el (n=3, 20%) no se reportó el subtipo histológico. El estudio de inmunohistoquímica se realizó en 4 pacientes a Tres de los cuatro pacientes fueron positivos para los tres marcadores, y solo uno que tenía diagnóstico de melanoma nodular fue negativo a S-100 y positivo para HMB-45 y Melan-A.

CONCLUSIONES: El melanoma palpebral se comporta similar a la reportada en la literatura mundial, la única diferencia radica en el subtipo histológico más común que en este estudio fue el melanoma nodular, es necesario intentar un estudio multicéntrico que nos pudiera dar mayor cantidad de pacientes y de aprendizaje.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

A nivel mundial el 63% de las muertes anuales son causadas por enfermedades no transmisibles, las más importantes son: enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias crónicas, diabetes y cáncer; ésta última es una enfermedad crónico degenerativa de alta incidencia en adultos, la OMS (Organización mundial de la salud) identifica los tumores de pulmón, próstata y colorrectal como los más comunes en varones, los más comunes en mujeres son mama, cervicouterino y pulmón. ¹

El melanoma primario del párpado es raro, representa aproximadamente el 1% de todos los melanomas cutáneos², y el 7 % de los melanomas de cabeza y cuello. ³

Los principales factores de riesgo son historia familiar o personal de melanoma, exposición solar y radiación UV y ser de piel clara (fototipos I y II de Fitzpatrick). ⁴

Cuando los melanocitos se tornan neoplásicos pueden migrar fuera de su posición original: la capa basal de la epidermis. La fase de crecimiento radial se refiere a un crecimiento horizontal, intraepidérmico, preinvasor o mínimamente invasor, la fase de crecimiento vertical se refiere al patrón de crecimiento dérmico, así como hacia la vasculatura vecina que puede iniciar metástasis.

La Clasificación actual de los tumores cutáneos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁵ de melanoma maligno incluye:

Melanoma in situ: el término es empleado cuando las células del melanoma están confinadas a la epidermis (fase de crecimiento radial), por encima de la membrana basal.

Melanoma de extensión superficial: Representa aproximadamente el 70 % de los melanomas en personas blancas, en México representa el 20% aproximadamente . Se presenta entre la cuarta y quinta década de la vida con una incidencia ligeramente mayor en mujeres, las zonas más frecuentemente afectadas son espalda y piernas.

Melanoma acral lentiginoso: Se observa más comunmente en raza negra y mestizos, en la literatura mundial la incidencia es del 1% mientras que en México hay series que reportan hasta 31%, es más frecuente en varones de más de 60 años, las principales localizaciones son palmas, plantas y subungueal.

Melanoma nodular: Es la forma más agresiva pues presenta crecimiento vertical desde el inicio, ocupa el segundo lugar en frecuencia a nivel mundial, se ha descrito como el tipo más frecuente en población mexicana hasta un 35%, es más común en hombres y puede aparecer en cualquier parte del cuerpo.

Melanoma léntigo maligno: Es el menos común, representa aproximadamente el 5 %, también es el menos agresivo con con una evolucion larga antes de presentar crecimiento vertical y metástasis. ⁶

En la piel del párpado, el melanoma lentigo maligno es probablemente el más común.³

El diagnóstico se inicia con sospecha clínica. Basado en la necesidad de identificar de forma temprana el melanoma cutáneo en 1985 la Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York ideó una neumotecnia denominada ABCD que incorpora en esas cuatro letras las características de una lesión sospechosa de malignidad (asimetría de la lesión, bordes irregulares, cambio de color y diámetro 6 mm). ⁷

Toda lesión sospechosa de malignidad debe ser biopsiada para estudio histopatológico, es importante describir el tipo histológico, pero no debe limitarse a esta descripción, también debe incluir: ⁶⁻⁷

Nivel de Breslow. Es medido con micrómetro desde la superficie del melanoma en la epidermis o el fondo de la úlcera y hasta el sitio de mayor profundidad de la neoplasia. Es el factor pronóstico más importante y con base en el cual se decide el margen quirúrgico; junto con la ulceración y el índice mitótico, estos son los tres factores pronósticos más importantes en la etapa clínicamente localizada melanoma. Se clasifica en <1.0, 1.01-2.0, 2.01-4.0, >4.0. ⁷

Ulceración. Es el segundo factor más importante como pronóstico, divide a los pacientes en etapas A (no ulcerados) y B (ulcerados), la evaluación debe ser histopatológica no sólo clínica. ⁸

Índice mitótico. Es un indicador de proliferación celular y debe ser informado como el número de metástasis por mm². Se clasifica <1, de 1 a 6 y > 6 mitosis/mm².⁸

Estado del margen quirúrgico. Negativo o positivo a neoplasia, una resección insuficiente incrementa la posibilidad de metástasis. ⁸

Invasión linfovascular. Su presencia es un factor adverso. ⁸

Satelitosis. Identifica un grupo de pacientes de muy alto riesgo de enfermedad sistémica, su presencia confiere un pronóstico adverso.⁸

Nivel de Clark. Mide la profundidad de la lesión y las capas de la dermis infiltradas por la neoplasia, este puede variar según la región anatómica en la que esté localizada el melanoma. Nivel I Invasión intraepidérmica, nivel II invasión parcial de la dermis papilar, III invasión total de la dermis papilar, IV invasión de la dermis reticular, V invasión de la hipodermis.⁷⁻⁸

Número de metástasis ganglionares y a distancia. Se considera metástasis regionales las que se encuentran a menos de 2 cm del tumor primario y metástasis en tránsito las que se encuentran a más de 2 cm del tumor primario. Según el número de ganglios comprometidos se ha reportado una supervivencia de 10 años de : 1:40%, 2-4: 26%, >5:15%.⁹

Metástasis. Se presentan por vía linfática y sanguínea de forma paralela, los lugares más frecuentes son: piel, tejido celular subcutáneo, ganglios, pulmón, hígado y cerebro. Se considera que la supervivencia es de 6 a 10 meses cuando se encuentran metástasis a distancia.⁹

Estadificación. Una vez confirmado el diagnóstico el paciente debe ser sometido a un examen físico general y estudios de extensión para poder estadificarlo.

Staging of melanoma.

Stage	Primary tumour (pT)	Regional lymph node metastases (N)	Distant metastases (M)
0	<i>In situ</i> tumour	None	None
IA	≤1.0 mm, no ulceration	None	None
IB	≤1.0 mm with ulceration or mitotic rate ≥1/mm ²	None	None
	1.01–2.0 mm, no ulceration	None	None
IIA	1.01–2.0 mm with ulceration	None	None
	2.01–4.0 mm, no ulceration	None	None
IIB	2.01–4.0 mm with ulceration	None	None
	>4.0 mm, no ulceration	None	None
IIC	>4.0 mm with ulceration	None	None
IIIA	Any tumour thickness, no ulceration	Micrometastases	None
IIIB	Any tumour thickness with ulceration	Micrometastases	None
	Any tumour thickness, no ulceration	Up to three macrometastases	None
	Any tumour thickness ± ulceration	None but satellite and/or in-transit metastases	None
		Up to three macrometastases	None
IIIC	Any tumour thickness with ulceration	Four or more macrometastases, or lymph node involvement extending beyond capsule, or satellite and/or in-transit metastases with lymph node involvement	None
	Any tumour thickness ± ulceration		None
IV			Distant metastases

Los melanomas característicamente pueden presentar una diversidad de características citomorfológicas y crecen en una amplia gama de patrones histológicos, debido a la variedad de características morfológicas y porque algunos melanomas carecen de melanina, estos tumores pueden potencialmente confundirse con una gran variedad de otras neoplasias incluyendo linfomas, carcinomas poco diferenciados, carcinomas neuroendocrinos, sarcomas y tumores de células germinales. Los estudios inmunohistoquímicos, sin embargo, pueden facilitar enormemente el diagnóstico diferencial.¹⁰

Las proteína S100 se descubrió por primera vez a ser expresado en melanomas por Gaynor et al en 1981¹¹. Los miembros de la familia de proteínas S100 son proteínas multifuncionales que se expresan en diversos tejidos y que, a través de su interacción con diversas proteínas efectoras, están implicadas en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares tales como la contracción, la motilidad, el crecimiento celular, progresión del ciclo celular, organización estructural de las membranas, transcripción, dinámica de los componentes del citoesqueleto, protección contra el daño celular oxidativo, fosforilación proteica y secreción. Específicamente S100A1, S100A6 y S100B son los marcadores más sensibles para

el melanoma, ya que se encontró que más del 90% de estos tumores expresan estas proteínas. La sensibilidad de S100 para el melanoma es muy alta, y su expresión ha sido reportada en ~ 93% a 100% de los casos en diferentes series publicadas, este marcador, sin embargo, no es específico, ya que también puede estar presente en algunos carcinomas, especialmente aquellos que se originan en la mama y la glándula salival, algunos sarcomas (tales como rhabdomyosarcomas, leiomyosarcomas y tumores de la vaina nerviosa periférica) y en la célula de Langerhans, por esto se recomienda que el S100 se use junto con otros marcadores más específicos para el melanoma, como HMB-45, melan A o tirosinasa.¹²

HMB-45 es un anticuerpo monoclonal que reacciona contra el antígeno PMEL 17 (proteína de melanocitos) también conocido como gp100, SILV, ME20 y D12S53E, desempeña un papel importante en la organización estructural de los melanosomas. El porcentaje de positividad de HMB-45 reportado para melanoma en diferentes series ha variado de 73% a 100% para melanomas primarios y de 58% a 95% para metastásicos ¹¹⁻¹². La positividad de HMB-45 también puede observarse en sarcomas de células claras, tumores de células epiteloides perivasculares, diversos tumores neuroectodérmicos pigmentados como el schwannoma melanótico y tumor melanótico neuroectodérmico de la infancia y carcinomas de células renales con la translocación t (6; 11) (p21; q12). ¹³

Melan A, también conocido como MART-1, es un antígeno asociado al melanoma reconocido por linfocitos T citotóxicos autólogos, melan A es un antígeno de linaje melanocítico que se expresa exclusivamente en melanocitos de la piel y la retina. El Melan A está presente principalmente en los melanosomas y el retículo endoplásmico y juega un papel importante en la expresión, estabilidad, tráfico y procesamiento de la proteína melanocítica PMEL17, que tiene un papel importante en la formación de melanosomas en estadio II. El porcentaje de melan A en la expresión ha variado de alrededor de 85% a 97% para melanomas primarios y de 57% a 92% para los melanomas metastásicos. Debido a su alta sensibilidad para el melanoma, el melan A se considera un marcador útil para la detección de

micrometástasis en los ganglios linfáticos centinela. Tiene la ventaja sobre S100 en que no se expresa en células dendríticas en los ganglios linfáticos, lo que facilita la interpretación de la inmunotinción.¹²

El tratamiento de elección es la biopsia excisional, como recomendación general se sugieren bordes quirúrgicos dependiendo el grosor de Breslow, un tumor *in situ* el margen recomendado es 0.5 cm, tumor <2 mm margen de 1 cm y tumores >2 mm margen de 2 cm¹⁵ obviamente en la zona del párpado es complicado seguir estas recomendaciones por la disposición anatómica, Varun Harish y colaboradores en un estudio con 56 pacientes encontraron que los márgenes para evitar recidivas en párpado son los siguientes: margen mínimo de extirpación quirúrgica de 3 mm para los melanomas de párpados de 1 mm de espesor Breslow y un margen quirúrgico de 5 mm para melanomas > 1 mm en espesor Breslow.²⁻³

Algunos estudios proponen realizar la disección electiva de ganglios linfáticos de drenaje primario al sitio de lesión, no se ha encontrado un beneficio adicional. El ganglio centinela es un procedimiento de estadificación, apropiado para pacientes en los que ni la palpación ni la ecografía de ganglios linfáticos han sugerido la presencia de metástasis de ganglios linfáticos. Estudios multicéntricos han demostrado que el tiempo libre de recidiva se correlaciona claramente con el estado del ganglio linfático centinela.¹⁵

El tratamiento de los pacientes con datos de micrometastasis (estadio III A), se puede realizar excision de las lesiones y combinacion con radioterapia y quimioterapia. ¹⁵

OBJETIVO

Determinar las características clínicas, histología e inmunofenotipo del melanoma palpebral epidemiológicas en población Mexicana que se presentó a examen oftalmológico en la Asociación para Evitar la Ceguera en México en un periodo de 2000 al 2018.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron expedientes de pacientes que se presentaron a la Asociación para Evitar la Ceguera en México en el periodo comprendido de 2000 al 2018. Se seleccionaron los pacientes con diagnóstico de Melanoma palpebral. Los pacientes que no cuenten con el reporte histopatológico serán excluidos.

Se obtendrán datos de edad, sexo, tiempo de evolución, localización de la lesión, tipo histológico, profundidad de Breslow, Ulceración, índice mitótico, margen quirúrgico, invasión linfovascular, satelitosis, nivel de Clark, número de metástasis ganglionares, metástasis, estadificación, positividad para: proteína S-100, Melan- A, HMB-45.

RESULTADOS

Se estudiaron 15 pacientes (15 párpados). En total fueron 10 mujeres (66%) y 5 hombres (33%). La edad media de presentación fue a los 61 años (rango de 29 a 89 años). El párpado inferior fue el más afectado en 80% mientras que el superior 20%. Fig. 1.

El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue 13.5 meses con un rango de 1 hasta 60 meses.

El subtipo histológico más común fue el melanoma nodular (n=6, 40%), seguido de acral lentiginoso (n=4, 27%), lentigo maligno (n=2, 13.3%) ninguno de nuestros pacientes presentaron el subtipo extensión superficial y en el (n=3, 20%) no se reporto el subtipo histológico. Fig. 2.

Sexo	Femenino: 10 (66%) Masculino: 15 (33%)
Edad presentación	61 años Rango 29-89 años
Tiempo de evolución	Media: 13.5 meses Rango: 1-60 meses
Párpado	Superior 20% Inferior 80%

Figura 1.

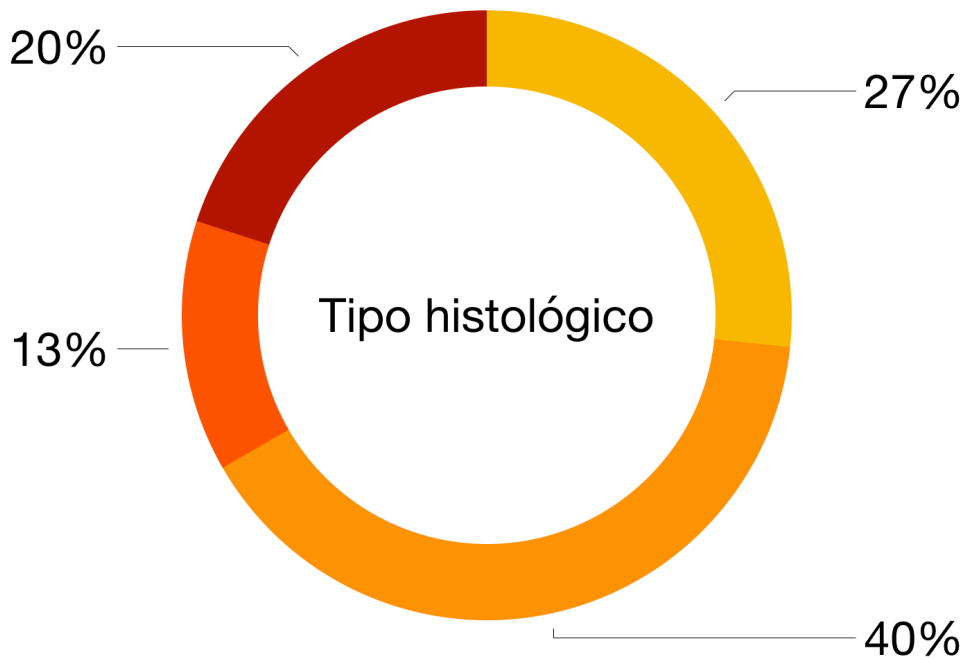
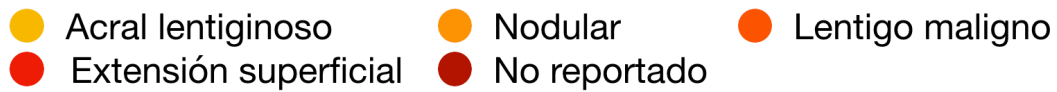


Figura 2.

El índice de Breslow fue reportado en (n=8, 53.3%). Fig. 3. La presencia de ulceración (n=5, 33.3%), el (n=8, 53.3%) no presentaron ulceración y no se reporto en el (n=2, 13.3%). Los márgenes quirúrgicos fueron positivos en (n=2, 13.3%), negativos (n=7, 46.6%), en (n=6, 40%) no fueron reportados. El índice mitótico fue reportado sólo en (n=2, 13.3%), no se reporto invasión linfoide, metástasis o satelitosis en ninguno de los pacientes. Fig 4.

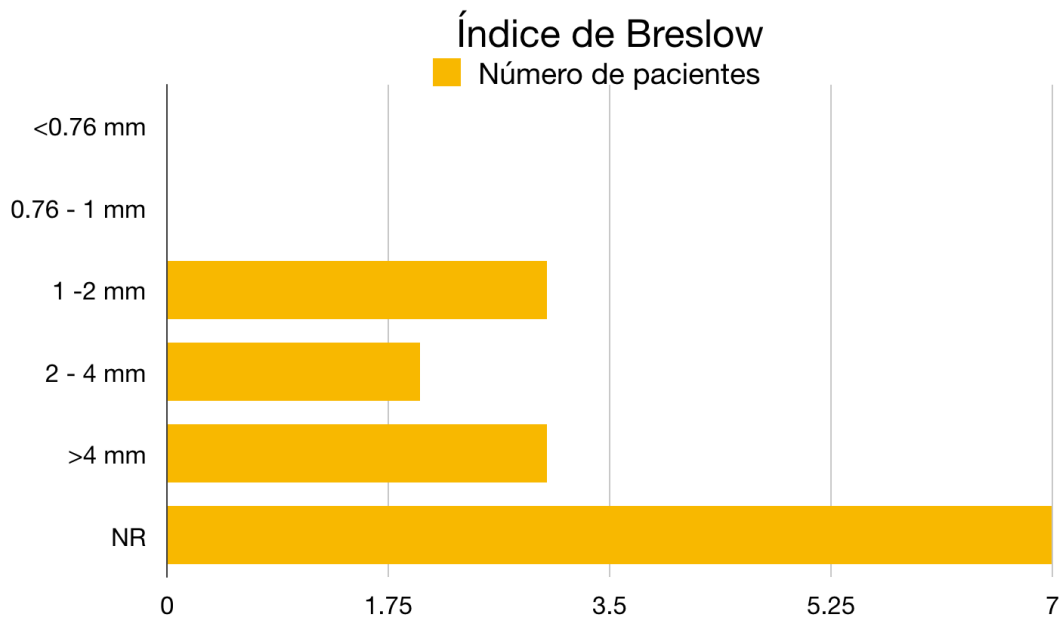


Fig. 3.

Tipo histológico	Nivel de Breslow	Ulceración	Índice mitótico	Margenes quirúrgicos	Metástasis
Acral lentiginoso n=4	1.3 mm	No	NR	NR	NR
	2.6 mm	Si	NR	Positivo	NR
	1.8 mm	No	NR	NR	NR
	NR	No	NR	NR	NR
Nodular n=6	2.5 mm	No	NR	Negativos	NR
	NR	NR	NR	Negativos	NR
	NR	Si	NR	NR	NR
	2 mm	No	NR	Negativos	NR
	> 5mm	Si	NR	Negativos	NR
> 5 mm	Si	>50 mm ²	Positivos	NR	
Lentigo maligno n=2	4.1 mm	NR	1-3 mm ²	Negativos	NR
	NR	No	NR	NR	NR
No reportado (NR) n=3	NR	No	NR	NR	NR
	NR	No	NR	NR	NR
	NR	Si	NR	Negativos	NR

Fig. 4. *NR: No reportados

Sólo se realizo estudio de inmunohistoquímica en 4 pacientes a éstos cuatro se les realizaron los tres marcadores que deseamos reportar: S-100, HMB-45 y Melan-A, no se explico el motivo por el cual se solicito en algunos pacientes y en otros no. Tres de los cuatro pacientes fueron positivos para los tres marcadores, y solo uno que tenía diagnóstico de melanoma nodular fue negativo a S-100 y positivo para HMB-45 y Melan-A. Fig. 5.

	S - 100	HMB - 45	Melan - A
Paciente 1 Acral lentiginoso	Negativo	Positivo	Negativo
Paciente 2 Lentigo Maligno	Positivo	Positivo	Positivo
Paciente 3 Melanoma nodular	Positivo	Positivo	Positivo
Paciente 4 Melanoma nodular	Positivo	Positivo	Positivo

Fig. 5

DISCUSIÓN

Los melanomas palpebrales son tumoraciones muy raras representando sólo el 1%¹ de todos los melanomas cutáneos, debido a su baja frecuencia los reportes de la literatura mundial son series pequeñas, aquí se recoge información de una cohorte pequeña pero específica de la población mexicana.

El melanoma de extensión superficial se reporta como la variedad más común a nivel mundial, nuestros resultados coinciden con publicaciones que reportan en mexicanos el melanoma nodular como la variedad más común en dicha población, el párpado inferior al igual que la literatura mundial es la localización que se afecta con mayor frecuencia.^{7,9} Saber que el párpado inferior es el más afectado además de ayudar a identificar lesiones clínicamente sospechosas también puede hablarnos de pronóstico, Varun Harish y colaboradores reportaron que las lesiones en párpado inferior tienen mayor tasa de recurrencia, así que si bien los melanomas en sí mismos deben llevar un seguimiento estrecho una lesión en párpado inferior debe alertarnos sobre una probable recurrencia.²

Los márgenes quirúrgicos no fueron reportados en 40% de los pacientes, los márgenes >2 mm sin lesión maligna se han reportado como un beneficio en el pronóstico estadísticamente significativo comparado con lesiones <2 mm, el hecho de no ser reportados debe alertarnos como tratantes de pacientes con lesiones malignas, es sumamente importante tener especial atención en los márgenes quirúrgicos pues esto afecta directamente en el pronóstico.⁴

En nuestro estudio fue más prevalente en el sexo femenino, en algunas publicaciones se ha reportado que el sexo puede ser un indicador pronóstico para la supervivencia pues se ha encontrado que los hombres tienen una desventaja en la supervivencia estadísticamente significativa.^{4,2}

El índice de Breslow se ha relacionado con la supervivencia en tumores con grosor menor al 0,75 mm la supervivencia a 5 años es del 100%, es necesario recalcar que en nuestra población no hay pacientes con un grosor menor al 0,75 mm la cifra de supervivencia disminuye dramáticamente por debajo arriba de 1.5 mm de grosor que es donde se encuentran nuestros pacientes, probablemente debido a que nuestros pacientes son de escasos recursos y la atención médica se posterga hasta el inicio de síntomas severos.

En la mayoría de los pacientes éste tipo de lesiones se detectan al estar localizadas, por lo cual la terapéutica de resección quirúrgica puede ser suficiente, aún así siempre debe realizarse estudios de rastreo para estar seguros que únicamente se trata de un tumor *in situ*, la Tomografía computada y la tomografía por emisión de positrones es la prueba de imagen de elección para búsqueda de metástasis.¹⁶

Además de hacer una evaluación general al realizar el diagnóstico (tratamiento y búsqueda de metástasis), es importante tener en cuenta que los primeros cinco años de seguimiento es donde se encuentran hasta el 90 % de las metástasis¹⁷ por ello el seguimiento debe realizarse máximo en un intervalo de cada 2 a 3 meses por los menos los primeros 3 años y posteriormente cada año.

Una de las partes importante de este estudio es que algunos factores que hablan de pronóstico como el índice de Breslow, la cantidad de mitosis, si hay o no ulceración, la situación de los márgenes quirúrgicos y la presencia o no de metástasis no son descritas en el expediente, una probable explicación es que como oftalmólogos nos centramos únicamente en resecar la lesión sin preocuparnos por la evaluación sistémica, es de suma importancia referir a los pacientes (de ser necesario) para obtener una evaluación integral siempre pues sabemos que esto influye directamente en la supervivencia.

CONCLUSIONES

Es sumamente importante educar a la población sobre estrategias de prevención de melanoma palpebral, una vez que se sospecha de la enfermedad es vital realizar una evaluación general del paciente y se hace prácticamente obligatorio realizar exámenes de extensión, al realizar excisión quirúrgica de lesiones melanóticas es importante que el patólogo realice una descripción detallada de la lesión, describiendo características que nos hablan de pronóstico.

El melanoma palpebral se comporta similar a la reportada en la literatura mundial, la única diferencia radica en el subtipo histológico más común que en este estudio fue el melanoma nodular, es necesario intentar un estudio multicéntrico que nos pudiera dar mayor cantidad de pacientes y de aprendizaje.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- INEGI. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer (4 Febrero,2016).
- 2.- Varun Harish, Jeremy S. Bond, Richard A. Scolyer, Lauren E. Haydu, et al. Margins of excision and prognostic factors for cutaneous eyelid melanomas. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 2013. 66, 1066-1073.
- 3.- Batsakis J. *Tumors of the head and neck*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1974.
- 4.- GoldsteinB, GoldsteinA. Diagnosis and management of malignant melanoma. *Am Fam Phys* 2001;63:1359-1368.
- 5.- Tatyana Milman, Steven A. McCormick. The molecular genetics of eyelid tumors: recent advances and future directions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (2013) 251:419-433.
- 6.- Alberto de la Fuente-García y Jorge Ocampo- Candiani. Melanoma cutáneo. *Gac Méd Méx* Vol. 146 No. 2, 2010.
- 7.- José Francisco Gallegos Hernández. Melanoma. Fundamentos del diagnóstico y terapéutica. *Acta Médica Grupo Ángeles*. Volumen 10, No. 4, octubre-diciembre 2012.
- 8.- Meirion J. Excision margins in high - risk malignant melanoma: New England. *Journal of Medicine* 2004; 350 (8): 757-766.
- 9.-Richard E. *Surgical treatment of malignant melanoma*. *Surgical Clinics of North America*, 2003; (83) 109-156.
- 10.- Banerjee SS, Harris M. Morphological and immunophenotypic variations in malignant melanoma. *Histopathology* 2000;36:387-402.
- 11.- Gaynor R, Irie R, Morton D, Herschman HR. S100 protein is present in cultured human malignant melanomas. *Nature* 1980;286:400-1.
- 12.- Nelson G. Ordóñez MD. Value of melanocytes-associated immunohistochemical

markers in the diagnosis of malignant melanoma: a review and update. Elsevier. Human Pathology 2014. 45, 191-205.

13.- Ordóñez NG, Ji XL, Hickey RC. Comparison of HMB-45 monoclonal antibody and S-100 protein in the immunohistochemical diagnosis of melanoma. Am J Clin Pathol 1988;90:385-90.

14.- C. Vennegoor, Hageman, H. Van Nouhuijs, D.J. Ruiter, J. Calafat, P.J. Ringens, Rümke. A monoclonal antibody specific for cells of the Melanocyte lineage. American Journal Of Pathology. Vol. 130, No.1, January 1988.

15.- Claus Garbe, Ketty Peris, Axel Hauschild, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline- Update 2016. European journal of Cancer 63 (2016) 201-217.

16.- Ruiz-Maldonado R, Orozco-Covarrubias ML. Malignant melanoma in children. A review. Arch Dermatol 1997;133:363-371.

17.- Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. Update 2012. Eur J Cancer 2012 (en prensa).