



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



ORIGINAL

Análisis descriptivo de los patrones de recidiva cutánea en los pacientes con melanoma

J. Marcoval^{a,*}, J.R. Ferreres^a, R.M. Penín^b, J.M. Piulats^c, J.M. Caminal^d y À. Fabra^e

^a Servicio de Dermatología, IDIBELL, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, IDIBELL, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

^c Servicio de Oncología, IDIBELL, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

^d Servicio de Oftalmología, IDIBELL, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

^e Laboratori d'Oncologia Molecular, IDIBELL, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

Recibido el 6 de octubre de 2010; aceptado el 3 de abril de 2011

Accesible en línea el 11 de junio de 2011

PALABRAS CLAVE

Melanoma;
Metástasis;
Metástasis cutáneas;
Piel;
Pronóstico

Resumen

Introducción: Existen pocos estudios sobre recidiva cutánea en el melanoma. Nuestro objetivo fue analizar retrospectivamente las características y el significado pronóstico de los distintos patrones de recidiva cutánea del melanoma.

Material y métodos: Los pacientes con melanoma diagnosticados entre 1988-2008 en el Hospital de Bellvitge de Barcelona, con más de dos años de seguimiento, fueron incluidos en el estudio. Se consideró recidiva local a la infiltración cutánea por melanoma en continuidad con la cicatriz de exéresis del tumor primario, metástasis o recidiva regional cuando las lesiones se mantenían en el territorio de drenaje linfático regional y metástasis cutánea a distancia cuando se localizaron fuera de este territorio. Se analizó la relación del patrón de recidiva cutánea con edad, sexo, localización del tumor primario, tipo clinicopatológico, profundidad máxima de invasión y ulceración.

Resultados: Ochenta y cinco de 1.080 pacientes desarrollaron recidiva cutánea (7,87%). En 71 de 85 pacientes (83,53%) la recidiva cutánea fue la primera evidencia de recidiva (27 varones y 44 mujeres; edad media: 60,68 años). Treinta y dos pacientes presentaron recidiva local, 32 regional y 7 a distancia. Las curvas de supervivencia mostraron diferencias significativas en tiempo de supervivencia específica desde el diagnóstico del melanoma primario ($p=0,044$) y desde el diagnóstico de la recidiva cutánea ($p<0,001$).

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que el patrón de recidiva cutánea tiene significado pronóstico y que está relacionado con la localización del tumor primario, puesto que la mayoría de recidivas locales y regionales se producen en las extremidades inferiores y en la cabeza.

© 2010 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmarcoval@bellvitgehospital.cat (J. Marcoval).

KEYWORDS

Melanoma;
Metastasis;
Cutaneous
metastases;
Skin;
Prognosis

Descriptive Analysis of Cutaneous Recurrence Patterns in Patients with Melanoma**Abstract**

Background and objectives: Few studies have addressed cutaneous recurrence of melanoma. The aim of this retrospective study was to analyze the characteristics and prognostic significance of the different patterns of cutaneous recurrence.

Material and methods: Patients diagnosed with melanoma between 1988 and 2008 at Hospital de Bellvitge, Barcelona, Spain and for whom data were available for at least 2 years of follow-up were included in the study. Local recurrence was defined as melanoma invasion of the skin adjacent to the scar left by excision of the primary tumor, regional metastasis or recurrence as metastasis restricted to the area drained by a regional lymph node station, and distant cutaneous metastasis as metastasis occurring outside this area. The relationship between cutaneous recurrence pattern and age, sex, primary tumor site, tumor subtype, Breslow depth, and ulceration was assessed.

Results: Eighty-five out of 1,080 patients (7.87%) had cutaneous recurrence. In 71 of those patients (83.53%; 27 men and 44 women; mean age, 60.68 years), this was the first indication of melanoma recurrence. Thirty-two patients had local recurrence, 32 regional metastasis, and 7 distant metastasis. Significant differences were observed in survival time from diagnosis of the primary tumor ($P = .044$) and from diagnosis of cutaneous recurrence ($P < .001$) according to the type of recurrence.

Conclusions: Our results suggest that the pattern of cutaneous recurrence is prognostically significant and related to the site of the primary tumor given that the majority of local and regional recurrences occurred in primary tumors located on the lower limbs and head.

© 2010 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

La incidencia del melanoma cutáneo ha aumentado en las últimas décadas más que la de ninguna otra neoplasia maligna¹⁻³. Paralelamente han aumentado también el interés científico y las publicaciones relacionadas con el melanoma. Sin embargo, son escasos los estudios clínicos que analizan el patrón de recidiva cutánea del melanoma maligno⁴⁻⁷. Algunos estudios incluyen las metástasis cutáneas en modelos multivariantes, como el estudio realizado recientemente por la AJCC, donde la presencia de metástasis cutáneas regionales y metástasis cutáneas a distancia constituyen factores independientes con valor pronóstico. Sin embargo, dichos estudios no analizan específicamente el patrón de recidiva cutánea ni su correlación con otros parámetros⁸.

Nuestro objetivo fue analizar el significado pronóstico del tipo de recidiva cutánea del melanoma maligno y su relación con otras características clínico-patológicas de los pacientes.

Material y métodos

Todos los pacientes con melanoma maligno cutáneo en estadio I, II y III en el momento del diagnóstico que quedaron libres de enfermedad tras el tratamiento inicial, efectuado en el Hospital de Bellvitge de Barcelona entre 1988 y 2008, con un seguimiento mínimo de dos años, fueron incluidos en el estudio. Se trata de un hospital universitario que proporciona asistencia sanitaria de tercer nivel a una población de aproximadamente un millón de personas. Los pacientes en estadio IV en el momento del diagnóstico, y los pacientes

con melanoma de origen desconocido, no fueron incluidos en el estudio.

Los melanomas *in situ* fueron extirpados con un margen de 5 mm, los melanomas con fase vertical de menos de 1 mm de profundidad máxima (índice de Breslow) fueron extirpados con márgenes de 1 cm, los melanomas de entre 1,01 y 2 mm con márgenes de 2 cm y los tumores de más de 2 mm de profundidad con márgenes de 3 cm. Hasta el año 2000 se practicó vaciamiento ganglionar regional cuando los tumores primarios presentaban índice de Breslow superior a 1,5 mm y estaban localizados en las extremidades. Cuando se localizaban en el tronco y la cabeza solamente se practicó cuando el tumor primario estaba cercano a un territorio de drenaje linfático que podía asumirse que correspondía al territorio de drenaje del tumor primario. Desde el año 2000 se practicó biopsia del ganglio centinela en todos los melanomas con índice de Breslow superior a 1 mm, realizándose vaciamiento ganglionar regional en caso de invasión por melanoma del ganglio centinela.

Los pacientes fueron seguidos clínicamente en el Servicio de Dermatología cada 4 meses los dos primeros años tras el diagnóstico, y cada 6 meses hasta los 5 años. Los pacientes con melanomas de menos de 1 mm de índice de Breslow fueron seguidos durante 5 años y posteriormente remitidos a su dermatólogo de zona para realizar controles anuales de por vida. Los pacientes con melanomas de más de 1 mm de índice de Breslow fueron seguidos durante 10 años en el Servicio de Dermatología y posteriormente remitidos a su dermatólogo de zona para realizar controles anuales de por vida.

Durante los dos primeros años de seguimiento se realizaron determinaciones analíticas con LDH en cada control y radiografía de tórax anual, practicándose otras

exploraciones complementarias según los hallazgos clínicos y analíticos.

Los datos obtenidos retrospectivamente a partir de las historias clínicas de los pacientes fueron introducidos en una base de datos digital a la que solamente tienen acceso los autores del artículo. Los datos recogidos incluyen el sexo de los pacientes, la edad en el momento del diagnóstico, la localización del tumor primario, la fecha de diagnóstico, la fecha de recidiva cutánea, la fecha del último seguimiento y, cuando procedía, la fecha de fallecimiento debido a melanoma. En cada caso se valoró el tipo clínico de recidiva cutánea según los siguientes criterios: recidiva local ante la presencia de infiltración cutánea por melanoma en continuidad con la cicatriz de exéresis del tumor primario tras la extirpación del mismo, con márgenes correctos según nuestro protocolo; metástasis regional o recidiva regional cuando las lesiones se mantenían en el territorio de drenaje linfático regional del tumor primario (satelitis en caso de lesiones limitadas a 5 cm de la cicatriz de exéresis del tumor primario y metástasis en tránsito cuando se encontraban a mayor distancia). Finalmente se clasificaron como metástasis cutánea a distancia cuando las lesiones se localizaron fuera del territorio de drenaje linfático del tumor primario. Los datos histológicos revisados fueron el tipo clinicopatológico de melanoma, la profundidad máxima de invasión o índice de Breslow, el nivel Clark y la presencia de ulceración.

En cuanto al análisis estadístico las variables cuantitativas fueron comparadas mediante análisis de varianza y las cualitativas mediante tablas de contingencia. Debido al número de casos limitado la prueba de la Ji cuadrado no ha sido aplicable en muchos casos, y sólo hemos podido estimar la existencia de correlaciones. Las curvas de supervivencia fueron analizadas con el método de Kaplan-Meier. El test long-rank fue usado para detectar diferencias significativas entre las distintas curvas de supervivencia. El paquete estadístico utilizado fue SPSS 13.0 para Windows. Un valor de p inferior a 0,05 fue considerado estadísticamente significativo. No hemos podido realizar un análisis multivariante debido al pequeño número de casos.

Resultados

Un total de 1.080 pacientes con melanoma maligno cutáneo que quedaron libres de enfermedad tras el tratamiento inicial completaron un mínimo de dos años de seguimiento. Se detectó recidiva cutánea de melanoma en 85 pacientes (7,87%). En 71 de ellos la recidiva cutánea fue la primera evidencia de recidiva del melanoma tras el tratamiento inicial (83,53%). Se trata de 27 varones y 44 mujeres con edad media de 60,68 años. Treinta y dos pacientes presentaron recidiva local como primera recidiva, 32 metástasis cutáneas regionales y 7 metástasis cutáneas a distancia.

La tabla 1 muestra para cada tipo de recidiva cutánea los siguientes datos: sexo, edad media de los pacientes, localización del tumor primario, media de la profundidad máxima de invasión (índice de Breslow), presencia o ausencia de ulceración, tipo clinicopatológico de melanoma, el número de pacientes fallecidos a causa del melanoma en cada categoría y las medias del tiempo de supervivencia libre de enfermedad, supervivencia específica desde la recidiva

cutánea y supervivencia específica desde el diagnóstico del melanoma.

La relación entre los patrones de recidiva y las variables cualitativas ha sido comparada mediante tablas de contingencia, y aunque los test estadísticos no son aplicables se observa una marcada tendencia a la asociación del patrón de recidiva cutánea con la localización del tumor primario y, en menor medida, con el sexo. Algunos tipos clínico-patológicos de melanoma también tienden a estar relacionados con determinados patrones de recidiva cutánea (lentigo maligno melanoma con recidiva local) (tabla 1).

Mediante análisis de la varianza se detectaron diferencias significativas en la edad de los pacientes entre las tres categorías de recidiva cutánea ($p = 0,037$), pero no en índice de Breslow (tabla 1). La supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia específica desde la recidiva cutánea y la supervivencia específica desde el diagnóstico del tumor primario no mostraron diferencias significativas en el análisis de la varianza (tabla 1).

Sin embargo, mediante el método de Kaplan-Meier las curvas de supervivencia para cada tipo de recidiva cutánea mostraron diferencias significativas en el tiempo de supervivencia desde el diagnóstico del melanoma ($p = 0,044$) (fig. 1A) y en el tiempo de supervivencia desde el diagnóstico de la recidiva cutánea ($p < 0,001$) (fig. 1B).

En cuanto al tratamiento los pacientes con recidiva local y regional fueron tratados quirúrgicamente siempre que fue posible. Cuando las lesiones eran múltiples o cuando reaparecían tras la extirpación quirúrgica recibieron tratamiento con radioterapia. Dos pacientes con recidiva cutánea regional en forma de múltiples lesiones de pequeño tamaño fueron tratados tópicamente con imiquimod, pero sólo respondieron parcialmente, y posteriormente recibieron tratamiento con radioterapia. En cuanto a los pacientes con metástasis cutáneas a distancia, si las lesiones eran poco numerosas fueron extirpadas quirúrgicamente. Sin embargo, dado que en pocos meses la mayoría de los pacientes desarrollaron metástasis viscerales, recibieron tratamiento con quimioterapia (en la mayoría de los casos con dacarbacina).

Discusión

Según la literatura las metástasis cutáneas son relativamente frecuentes en la historia natural del melanoma, oscilando entre el 2 y el 20% según las series^{4,7,9,10}. Sin embargo, existe escaso conocimiento sobre los factores de riesgo implicados en el desarrollo de diferentes patrones de recidiva cutánea (local, metástasis regional o metástasis a distancia) y su significado pronóstico⁴. Algunos estudios distinguen entre recidiva local, regional y a distancia, pero otros no distinguen entre recidiva local y regional o se centran únicamente en una de ellas, y no todos están de acuerdo en sus conclusiones⁴⁻⁶. Según algunos estudios los pacientes con distintos patrones de recidiva cutánea no presentan diferencias significativas en la supervivencia⁷. Por el contrario, el significado pronóstico de las metástasis cutáneas ha sido analizado recientemente en el estudio multivariante de la AJCC realizado por Balch et al, en el que las metástasis regionales definen la categoría N2c y las metástasis cutáneas a distancia la categoría M1a y, por lo tanto, tienen significado

Tabla 1 Variables clinicopatológicas analizadas en los pacientes con recidiva cutánea como primera evidencia de recidiva de melanoma tras el tratamiento inicial (71 pacientes)

	Local 32	Regional 32	A distancia 7	
<i>Sexo 27 V/44 M</i>	13 V/19 M	10 V/22 M	4 V/3 M	
<i>Edad media 60,68 años</i>	60,47 años	63,69 años	47,86 años	p=0,037
<i>Localización melanoma</i>				
Cabeza 13	9	4	0	
Tronco 22	9	7	6	
EES 3	1	1	1	
EEL 33	13	20	0	
<i>Breslow (media) 4,00 mm</i>	4,16 mm	3,84 mm	4,13 mm	p=0,950
<i>Ulceración 12 sí/59 no</i>	7 sí/25 no	5 sí/27 no	0 sí/7 no	
<i>Tipo clinicopatológico</i>				
Lentigo maligno melanoma 5	5	0	0	
Melanoma ext. superficial 31	11	16	4	
Melanoma acral lentiginoso 14	7	7	0	
Melanoma nodular 11	4	6	1	
Melanoma de mucosas 2	2	0	0	
Tipo no valorable 8	3	3	2	
<i>Exitus por melanoma 34/71</i>	11/32	17/32	6/7	
<i>Tiempo de supervivencia (meses)</i>				
Supervivencia libre de enfermedad ^a 45,83	40,45	45,88	69,43	p=0,374
Supervivencia específica desde recidiva ^b 26,27	38,00	24,00	13,17	p=0,244
Supervivencia específica desde diagnóstico ^c 61,88	60,91	56,59	78,67	p=0,572

^a Supervivencia libre de enfermedad: tiempo en meses desde el diagnóstico del tumor primario hasta el diagnóstico de la recidiva cutánea (71 pacientes).

^b Supervivencia específica desde la recidiva cutánea: tiempo de supervivencia en meses desde el diagnóstico de la recidiva cutánea hasta la muerte por melanoma (34 pacientes).

^c Supervivencia específica desde el diagnóstico del tumor primario: tiempo en meses desde el diagnóstico del tumor primario hasta la muerte por melanoma (34 pacientes).

pronóstico⁸. Sin embargo, se trata de un estudio muy amplio que no analiza el significado pronóstico de la recidiva local ni la correlación del patrón de recidiva cutánea con otros parámetros.

También existen discrepancias en cuanto la proporción de pacientes en los que la recidiva cutánea es el primer signo de progresión del melanoma. Por ejemplo, en un reciente estudio sólo en el 56,3% de pacientes con recidiva cutánea esta constituyó el primer signo de progresión del melanoma⁴. Sin embargo, en nuestro estudio, cuando el melanoma se diseminó a la piel constituyó con frecuencia el primer signo de recidiva del melanoma (83,53%).

En un reciente estudio realizado por Savoia et al el patrón de recidiva cutánea se mostró estrechamente relacionado con la localización del tumor primario⁴. En nuestros pacientes también la localización del tumor primario influyó en el patrón de diseminación cutánea (tabla 1). Efectivamente, los pacientes con melanomas en las extremidades inferiores y en la cabeza desarrollaron únicamente recidivas cutáneas locales y regionales. Los pacientes con melanoma en el tronco presentaron con similar frecuencia recidivas locales, regionales y a distancia, mientras que las recidivas cutáneas fueron excepcionales en los tumores localizados en extremidades superiores (únicamente tres casos) (tabla 1). Cabe destacar que la mayoría de las metástasis cutáneas a distancia se produjeron en melanomas localizados en el tronco

(6 de los 7 pacientes con metástasis cutáneas a distancia tenían el tumor primario localizado en el tronco) y que 20 de los 32 pacientes con metástasis cutáneas regionales tenían el melanoma primario localizado en las extremidades inferiores. El motivo por el cual las metástasis cutáneas regionales suelen observarse en las extremidades inferiores es desconocido. Según la literatura, las metástasis locorregionales pueden verse favorecidas por la embolización en los vasos linfáticos dérmicos entre el tumor primario y los ganglios linfáticos regionales, y se ha detectado correlación entre invasión linfática y subsecuente recidiva locorregional¹¹. Algunos autores consideran que la estasis linfática tras el vaciamiento ganglionar representa un riesgo adicional, argumentando que la mayoría de sus pacientes con metástasis regionales tenían el tumor primario en las extremidades inferiores, donde el linfedema tras el vaciamiento ganglionar es un fenómeno frecuente⁴. Sin embargo, también pueden aparecer linfedemas en los brazos tras vaciamiento ganglionar axilar, y en nuestro estudio solo hemos observado un caso de metástasis cutáneas regionales en las extremidades superiores, lo cual contradice esta hipótesis.

Del análisis de la relación entre el patrón de recidiva cutánea y las otras variables estudiadas destaca que en nuestros pacientes con recidiva local y regional hay una mayor proporción de mujeres, lo cual puede ser debido a una mayor frecuencia de tumores primarios en las

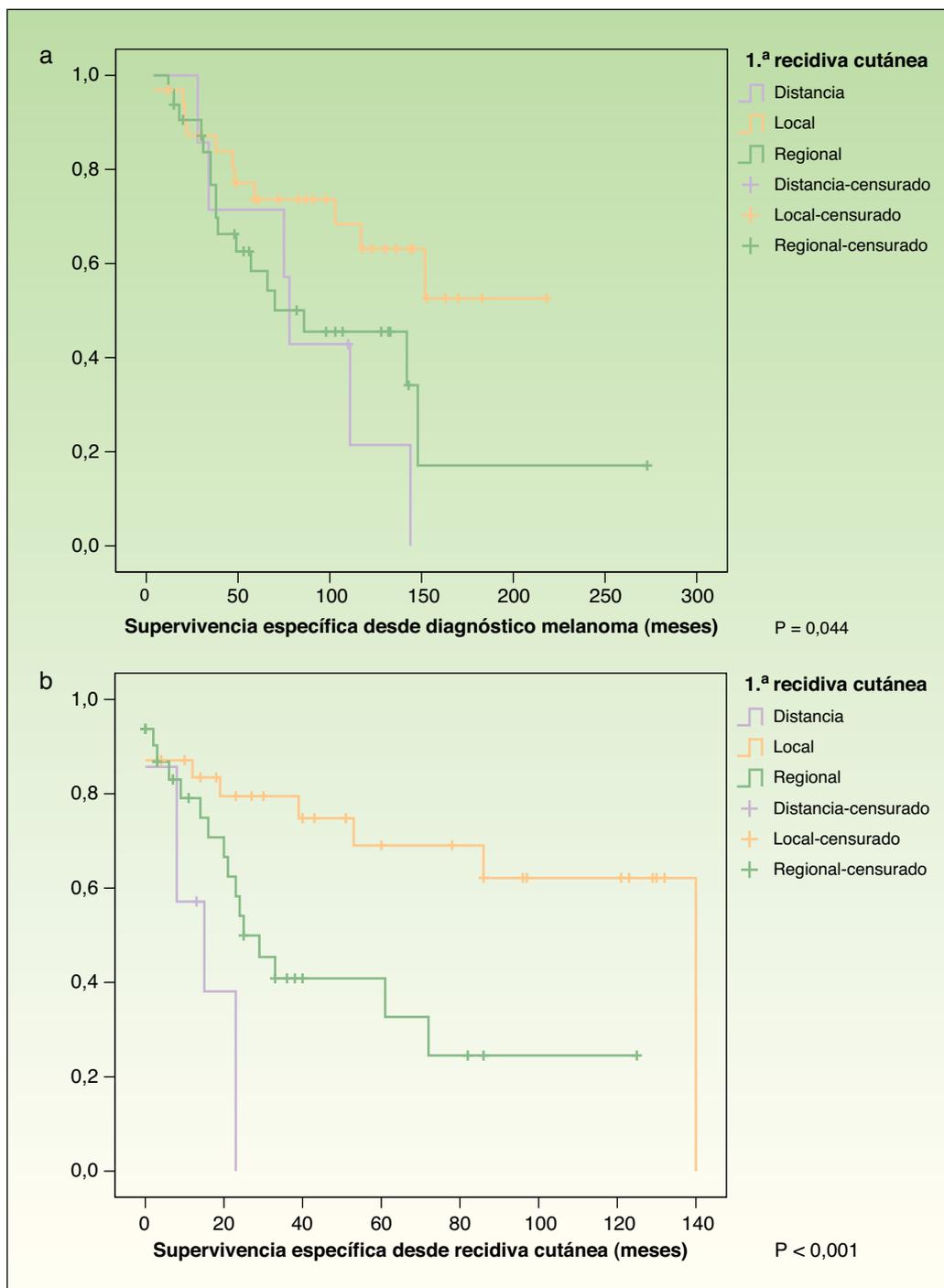


Figura 1 a. Supervivencia específica desde el diagnóstico del tumor primario. Curvas de supervivencia para cada tipo de recidiva cutánea desde el momento del diagnóstico del tumor primario hasta la muerte por melanoma. (Kaplan-Meier $p = 0,044$). b. Supervivencia específica desde la recidiva cutánea. Curvas de supervivencia para cada tipo de recidiva desde el momento del diagnóstico de la recidiva cutánea hasta la muerte por melanoma (Kaplan-Meier $p < 0,001$).

extremidades inferiores en el sexo femenino (en nuestra serie el 83% de melanomas localizados en las extremidades inferiores corresponden a mujeres, y solo el 17% corresponden a varones). También cabe destacar que la edad media de nuestros pacientes con metástasis a distancia es significativamente inferior (47,86 años) a la de los pacientes con recidiva local (60,47 años) y regional (63,69 años). En

cuanto al índice de Breslow nuestros resultados indican que el patrón de recidiva cutánea no está relacionado con la profundidad de invasión, puesto que no hemos detectado diferencias significativas entre los tres patrones. Tampoco hemos detectado diferencias significativas en el resto de las características clinicopatológicas analizadas entre los distintos patrones de recidiva cutánea (tabla 1).

En cuanto a la supervivencia, nuestros pacientes con recidiva local de melanoma *in situ* evolucionaron favorablemente simplemente con tratamiento quirúrgico local. Del resto de nuestros pacientes con recidiva local de melanomas invasivos fallecieron de melanoma 11 de 30, mientras que en el grupo de pacientes con recidiva cutánea regional fallecieron 17 de 32 y en el de pacientes con metástasis cutáneas a distancia 6 de 7. Aunque las diferencias no fueron significativas mediante análisis de la varianza, los pacientes con recidiva local y regional presentaron un tiempo libre de recidiva más corto desde la exéresis del tumor primario (40,45 y 45,88 meses respectivamente), en comparación con los casos con metástasis cutáneas a distancia (69,43 meses) (tabla 1). Sin embargo, una vez desarrollada la primera recidiva cutánea el periodo hasta la muerte por melanoma fue más largo para los pacientes con recidiva local y regional (38,00 y 24,00 meses respectivamente) que para los pacientes con diseminación cutánea a distancia (13,17 meses) (tabla 1) (fig. 1B). En cuanto al análisis de las curvas de supervivencia, la supervivencia de los pacientes se vio significativamente influenciada por el patrón de recidiva cutánea. Tanto las curvas de supervivencia específica desde el diagnóstico del tumor primario, como las curvas de supervivencia específica desde el diagnóstico de la recidiva cutánea, mostraron diferencias significativas con el método de Kaplan-Meier (fig. 1A y B). Estos resultados están de acuerdo con el valor pronóstico observado para la recidiva cutánea regional y a distancia en el estudio de Balch et al, en el cual se basa la actual clasificación pronóstica AJCC⁸.

Nuestros resultados sugieren que el distinto pronóstico entre los diferentes tipos de recidiva cutánea debe ser tenido en cuenta en su manejo clínico y en la elección de las posibles opciones terapéuticas. En los pacientes con recidiva cutánea local o regional, dado su relativamente buen pronóstico, los tratamientos de primera elección son tratamientos locales poco agresivos como cirugía, radioterapia, perfusión o electro-quimioterapia, mientras que los pacientes con metástasis cutáneas a distancia con un corto periodo hasta el desarrollo de metástasis viscerales (solo 13,17 meses) pueden beneficiarse de tratamientos sistémicos más agresivos^{4,12}. El seguimiento de este último grupo de pacientes debe ser más cuidadoso por la frecuente y rápida aparición de metástasis viscerales.

Las limitaciones de nuestro estudio son que se trata de un estudio retrospectivo y que el limitado número de casos no permite realizar un estudio multivariante, y por dicho motivo pueden existir factores de confusión. La prueba Ji cuadrado no ha sido aplicable en muchos casos, y solo hemos podido estimar la existencia de correlaciones.

Nuestros resultados sugieren que el patrón de recidiva cutánea tiene significado pronóstico y que depende de la localización del tumor primario, puesto que la mayoría de las recidivas locales y regionales se producen en melanomas localizados en las extremidades inferiores y en la cabeza.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Koh HK. Cutaneous melanoma. *N Engl J Med.* 1991;325:171–82.
2. Lasithiotakis KG, Leiter U, Gorkiewicz R, Eigentler T, Breuninger H, Metzler G, et al. The incidence and mortality of cutaneous melanoma in Southern Germany. Trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976 to 2003. *Cancer.* 2006;107:1331–9.
3. Marcoval J, Moreno A, Torras A, Baumann E, Gallego MI. Evolución de la incidencia del melanoma maligno en los últimos 19 años en un hospital terciario de la cuenca mediterránea. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:564–8.
4. Savoia P, Fava P, Nardó T, Osella-Abate S, Quagliano P, Bernengo MG. Skin metastases of malignant melanoma: a clinical and prognostic survey. *Melanoma Res.* 2009;19:321–6.
5. Cohn-Cedermark G, Mansson-Brahme E, Rutqvist LE, Larsson O, Singnomklao T, Ringborg U. Outcomes of patients with local recurrent of cutaneous malignant melanoma. A population-based study. *Cancer.* 1997;80:1418–25.
6. Dong XD, Tyler D, Johnson JL, DeMatos P, Seigler HF. Analysis of prognosis and disease progression after local recurrence of melanoma. *Cancer.* 2000;88:1063–71.
7. Cascinelli N, Bufalino R, Marolda R, Belli F, Nava M, Galluzzo D. Regional non-nodal metastases of cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol.* 1986;12:175–80.
8. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27:6199–206.
9. Heenan PJ, Ghaznawie M. The pathogenesis of local recurrence of melanoma at the primary excision site. *Br J Plast Surg.* 1999;52:209–13.
10. Reintgen DS, Cox C, Slingluff CL, Seigler HF. Recurrent malignant melanoma: the identification of prognostic factors to predict survival. *Ann Plast Surg.* 1992;28:45–9.
11. Borgstein PJ, Meijer S, van Diest PJ. Are locoregional cutaneous metastases in melanoma predictable? *Ann Surg Oncol.* 1999;6:315–21.
12. Mangas C, Paradelo C, Puig S, Gallardo F, Marcoval J, Azon A, et al. Valoración inicial, diagnóstico, estadificación, tratamiento y seguimiento de los pacientes con melanoma maligno primario de la piel: Presentación del Documento de consenso de la Xarxa de Centres de Melanoma de Catalunya i Balears. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:129–42.