

¿El melanoma se comporta mejor en los niños pequeños que en los adultos? Un estudio retrospectivo de 33 casos de melanoma infantil en una única institución

Andrea Ferrari, MD^a, Aldo Bono^b, Marzia Baldi^b, Paola Collini^c, Michela Casanova^a, Elisabetta Pennacchioli^b, Monica Terenziani^a, Ilaria Marcon^a, Mario Santinami^b y Cesare Bartoli^b

ANTECEDENTES: Hemos analizado retrospectivamente los datos de 33 pacientes de hasta 14 años de edad tratados por un melanoma cutáneo en el Istituto dei Tumori, Milán, durante un período de 25 años.

PACIENTES Y MÉTODOS: Las lesiones primarias fueron amelanóticas en la mitad de los casos y sobreelevadas en el 73%. Los lugares primarios más frecuentes fueron las extremidades inferiores. Histológicamente, 9 casos se clasificaron como de tipo nodular, mientras que el espesor medio fue de 2,5 mm. Nueve niños tenían una afección ganglionar en el momento del diagnóstico, 2 metástasis en curso y 1 diseminación a distancia. La cirugía fue la base del tratamiento; a 9 pacientes se les realizó una disección ganglionar, 3 recibieron quimioterapia y 2 radioterapia.

RESULTADOS: Con un seguimiento medio de 122 meses, la supervivencia libre de sucesos (SLS) a los 5 años y la supervivencia global fueron del 60 y el 70%, respectivamente. La edad parece correlacionarse con la supervivencia y la SLS es del 90% en los niños menores de 10 años de edad y del 47% en los niños mayores, aunque la microestadificación inicial parecía peor en los primeros.

CONCLUSIONES: En comparación con los casos de los adultos, el melanoma infantil puede tener un mayor porcentaje de signos clínicos atípicos (lesiones amelanóticas y sobreelevadas), histotipo nodular y lesiones gruesas. Aunque no tenemos datos que apoyen ninguna sugerencia respecto a las diferencias biológicas entre los niños pequeños y los adolescentes o los adultos, nuestros hallazgos dan la impresión de que el melanoma se comporta mejor en el grupo de menor edad.

El melanoma es muy raro en los niños y supone sólo el 1-3% de los tumores malignos en este grupo de edad: aproximadamente el 2% de todos los melanomas descritos se han producido en pacientes de menos de 20 años de edad, pero sólo el 0,3-0,4% de ellos han aparecido en niños prepубerales, con una incidencia anual estimada

de 0,8 por millón en la primera década de la vida¹⁻⁶. Debido a esta rareza, se dispone de poca información sobre los signos clínicos y biológicos del melanoma infantil, por lo que las estrategias de tratamiento suelen extrapolarse de la experiencia con los adultos⁷⁻¹¹. El diagnóstico erróneo de las lesiones pigmentadas es frecuente en la edad pediátrica (se ha descrito hasta en el 40% de los casos)¹², y suele producir un retraso en el tratamiento. Para intentar aclarar si el melanoma infantil presenta algún signo clínico peculiar o diferencias en el pronóstico con respecto a los adultos, analizamos retrospectivamente los hallazgos clínicos, el tratamiento y la evolución de 33 pacientes con melanoma cutáneo de hasta 14 años de edad tratados en nuestra institución durante un período de 25 años.

PACIENTES Y MÉTODOS

En el estudio se incluyó a todos los pacientes de hasta 14 años de edad con un diagnóstico de melanoma cutáneo, observados entre 1975 y 2001 en el Istituto Nazionale dei Tumori en Milán. La incidencia de casos observados durante los años del período de estudio no ha cambiado sustancialmente.

Se revisaron las preparaciones histológicas. De los 35 pacientes identificados en total, 2 fueron reinterpretados histológicamente como nevus de Spitz y, por tanto, excluidos. Los restantes 33 niños fueron el objeto de este análisis. No se pudo disponer de las preparaciones histológicas de los tumores primitivos en 5 casos (las lesiones pigmentadas habían sido tratadas en otro lugar mediante criocirugía o resección sin evaluación histológica) y el diagnóstico histológico de melanoma se llevó cabo cuando la enfermedad recidivó. Algunos de estos casos han sido incluidos en un estudio previo¹³.

Los 33 pacientes eran blancos caucásicos y sus edades en el momento del diagnóstico oscilaban entre los 3 y los 14 años, con una edad media de 11 años. Diez pacientes tenían menos de 10 años de edad. Dieciocho eran varones y 15 eran mujeres. Ninguno de los pacientes había declarado una historia familiar de melanoma. Un niño tenía un albinismo oculocutáneo¹⁴.

Los estudios de estadificación en el momento del diagnóstico incluían una exploración física, una radiografía de tórax y una ecografía abdominal en todos los pacientes. La valoración de los ganglios linfáticos regionales fue clínica o radiológica (ecografía) en todos los casos. A los últimos 4 pacientes se les realizó una biopsia del ganglio centinela.

Los pacientes se clasificaron según el grado de Clark¹⁵ y el grosor de Breslow¹⁶, de acuerdo con el sistema original de 3 estadios¹⁷ y el American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging System revisado^{18,19}. En el sistema original de 3 estadios, el estadio I se refiere al melanoma localizado, el estadio II a los casos con metástasis regionales y el estadio III a los pacientes con metástasis a distancia¹⁷. El AJCC Staging System también tiene en cuenta el grosor y la ulceración del melanoma (catego-

^aPediatric Oncology Unit. ^bMelanoma and Sarcoma Unit. ^cPathology Department. Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori. Milano. Italia.

TABLA 1. Características de los pacientes

N.º de pacientes	33
Período	1975-2001
Sexo, varones/mujeres	18/15
Edad (media, 11)	
3-9 años	10 pacientes
10-14 años	23 pacientes
Congénito	7
Lugar de origen	
Extremidades	15 (6 pie, 4 extremidad inferior, 2 mano, 3 extremidades superiores)
Tronco-espalda	10
Cara-cabeza	8
Afección ganglionar	9
Metástasis en tránsito	2
Metástasis a distancia	1

TABLA 2. Signos clínicos e histología

Signos clínicos	
Asimetría	14
Bordes bien definidos	29
Color	13 marrón, 1 negro; 14 amelanótico (9 rosado o rosado-blanco, 5 rojo; 5 desconocido)
Forma	8 plana, 22 sobrelevada
Ulceración	5
Diámetro	2-32 mm (media, 8 mm)
Histología	
Extensión superficial	15
Tipo nodular	9
Lentigo maligno	1
Lentigo acro	1
Nevus azul maligno	1
Grado de Clark (5 desconocidos)	
II	2
III	5
IV	15
V	4
Grosor de Breslow, 0,52-9 mm (media, 2,5 mm)	
< 1,5 mm	6
1,5-3 mm	12
> 3 mm	10

ría T), el número de ganglios linfáticos afectados y el tumor localizado en los ganglios (categoría N), el lugar de las metástasis a distancia y el valor de la lactato deshidrogenasa en suero (categoría M): según las categorías TNM, los estadios van desde 0 (melanoma *in situ*) hasta I A y B, II A, B y C (enfermedad localizada), III (afección ganglionar) y IV (metástasis a distancia)^{18,19}.

Durante el período considerado, los pacientes fueron tratados con una pauta relativamente consistente, es decir, resección quirúrgica como base del tratamiento, mientras que las terapias adyuvantes se emplearon sólo en algunos casos.

La supervivencia libre de sucesos (SLS) y la supervivencia global (SG) se estimaron según el método de Kaplan-Meier²⁰. Los pacientes se evaluaron desde el momento del diagnóstico histológico hasta el último control sin sucesos o progresión de la enfermedad, recidiva o muerte por cualquier causa (para la SLS) y hasta la muerte (para la SG). Se utilizó la prueba de rangos logarítmicos²¹ para comparar las curvas de supervivencia en subgrupos de pacientes mediante el análisis univariado con el fin de aclarar el valor potencial de los factores pronósticos. El seguimiento de los pacientes, a febrero de 2003, oscilaba entre 28 y 210 meses (media, 122).

RESULTADOS

Las características de los pacientes se detallan en la tabla 1.

El melanoma se originó en nevus congénitos en 7 casos (ninguno del tipo gigante) y en un nevus adquirido

en 2 casos. Los otros 24 casos (73%) aparecieron *de novo*. Los lugares de asentamiento primario más frecuentes fueron las extremidades. No se encontró correlación entre el sexo y el lugar.

En la tabla 2 se muestran los signos clínicos de las lesiones primarias. La mitad de los niños (14 de 28 con datos disponibles) tenían clínicamente lesiones amelanóticas (9 rosadas o rosadas-blancas, y 5 rojas), mientras que la forma del tumor estaba sobrelevada en la mayoría de los pacientes, similar clínicamente a un granuloma piogénico.

En la evaluación histológica, 9 casos se clasificaron como de tipo nodular. El grosor medio según Breslow fue de 2,5 mm (rango, 0,52-9). La mayoría de los casos eran de grados IV-V de Clark.

Según el sistema de 3 estadios, 21 pacientes estaban en estadio I, 9 en estadio II debido a una afección de los ganglios linfáticos y 3 en estadio III (2 tenían metástasis en curso y 1 tenía metástasis pulmonares y óseas en el momento del diagnóstico). Según el sistema del AJCC, 4 pacientes estaban en estadio IA, 3 en IB, 11 en IIA, 3 en IIB, 11 en III y 1 en IV. Los datos sobre el grado de afección ganglionar (es decir, micrometástasis o macrometástasis, número de ganglios afectados) no estaban disponibles en la mayoría de los pacientes.

A todos los pacientes, excepto 5, se les efectuó una resección adecuada de la lesión primaria (en 20 casos mediante reintervención para obtener unos bordes correctos). Entre los 5 casos restantes –inicialmente tratados en otro lugar– 2 habían sido tratados con criocirugía y 3 con resección sin ninguna evaluación histológica, por lo que el diagnóstico de melanoma se obtuvo en la recidiva.

A 9 pacientes se les realizó una disección de los ganglios linfáticos, es decir, por afección ganglionar clínicamente evidente en 5 casos, mientras que en 2 se realizó una linfadenectomía selectiva después de una biopsia positiva del ganglio centinela y 2 fueron tratados como medida profiláctica (en los años ochenta; ninguno de ellos mostraba signos clínicos de afección ganglionar, pero se detectó el tumor en la histología). La biopsia del ganglio centinela se llevó a cabo en 4 pacientes y en 2 se encontró una microdiseminación ganglionar.

Cinco pacientes recibieron terapia adyuvante. Se administró quimioterapia a 3 pacientes con ganglios positivos (1 recibió dacarbazina, 2 recibieron dacarbazina, vincristina y lomustina). Dos niños recibieron radioterapia externa, uno sobre el campo ganglionar afectado después de una disección incompleta (45 Gy), el otro en el lugar primario (40 Gy) después de una resección marginal de una lesión gruesa en la cara.

Con un seguimiento medio de 122 meses, 21 pacientes estaban vivos en el primer control. Las tasas de SG y SLS fueron del 70,1% (error estándar [EE], 8,5) y del 60,3% (EE, 9,1) a los 5 años, y del 65,7% (EE, 9,1) y del 56,2% (EE, 9,4) a los 10 años. Trece pacientes sufrieron recidivas, entre 2 y 52 meses después del diagnóstico (media, 14 meses). La localización de la recidiva fueron los ganglios linfáticos en 3 casos, los ganglios linfáticos y áreas a distancia en 3 casos y zonas a distancia sólo en 7 casos. Las localizaciones de las recidivas metastásicas fueron las siguientes: tejidos blandos en 5 casos, hígado, pulmón, huesos y médula ósea en 1 caso cada uno, y sistémicas en 1 caso. Entre los pacientes con

TABLA 3. Análisis univariado: SLS a los 5 años según las variables pronósticas

	SLS a los 5 años (60,3%)	p
Varones (18 pacientes) y mujeres (15)	66,7 y 53%	0,7045
< 10 años (10) y ≥ 10 años (23)	90 y 46,7%	0,0353
Extremidades (15) y otras localizaciones (18)	65,2 y 55,5%	0,9560
Histotipo nodular (9) y extensión superficial (15)	66,7 y 73,8%	0,5403
Grado de Clark II (2), III (5), IV (15) y V (4)	100, 60, 68,6 y 25%	No valorable
Grosor de Breslow < 1,5 mm (6), 1,5-3 mm (12) y > 3 mm (10)	83,3, 62,5 y 54,9%	0,7318
Estadio AJCC I (7), II (14), III (11) y IV (1)	64,3, 61,2, 50,9 y 0%	0,0170

SLS: supervivencia libre de sucesos.

recidiva, 10 murieron a causa de la enfermedad, 2 estaban vivos en el segundo control 10 y 130 meses después de la recidiva, y 1 estaba vivo después del tercer control 30 meses después de la recidiva.

En la tabla 3 se muestra el análisis univariado de las diferentes variables pronósticas: aunque los números muy pequeños incluidos limitan enormemente el valor del análisis, el valor de p era significativo para los estadios del AJCC (fig. 1) y para la edad (fig. 2). El papel pronóstico de la edad parecía especialmente interesante, ya que la evolución en los niños menores de 10 años de edad era estadísticamente mejor (SLS a los 5 años, del 90 frente al 47%) incluso aunque los signos clínicos de presentación parecían peores (grosor medio de 3,4 mm; 4 de 10 pacientes estaban en estadio III del AJCC) que en los pacientes mayores (grosor medio de 2 mm; 7 de 23 pacientes estaban en estadio III del AJCC y 1 estaba en estadio IV). Entre los 10 niños menores de 10 años de edad sólo se observó una recidiva (y posteriormente un fallecimiento).

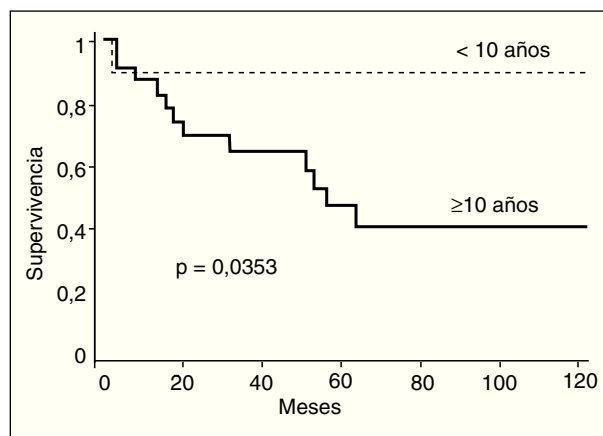


Fig. 1. Supervivencia global según el American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging System: la supervivencia global a los 5 años es del 85,7% para los pacientes en estadio I, el 83,6% para el estadio II, el 49,9% para el estadio III y el 0% para el estadio IV.

DISCUSIÓN

Este estudio retrospectivo realizado en una sola institución analizó 33 pacientes pediátricos de hasta 14 años de edad. La rareza del melanoma en este grupo de edad hace que esta pequeña serie sea una de las mayores. Aunque no se dispone de datos que apoyen la presencia de diferencias biológicas o histológicas entre el melanoma en los niños y en los adolescentes y adultos, nuestros hallazgos sugieren una mejor evolución del melanoma en los niños y algunas diferencias en la historia natural.

Es bien conocido que el melanoma es extraordinariamente infrecuente en la infancia a pesar de la incidencia creciente de este tipo de tumor¹⁻¹¹. En Estados Unidos, los casos en niños y adolescentes suponen el 1,3% de todos los casos de melanoma, con una proporción ma-

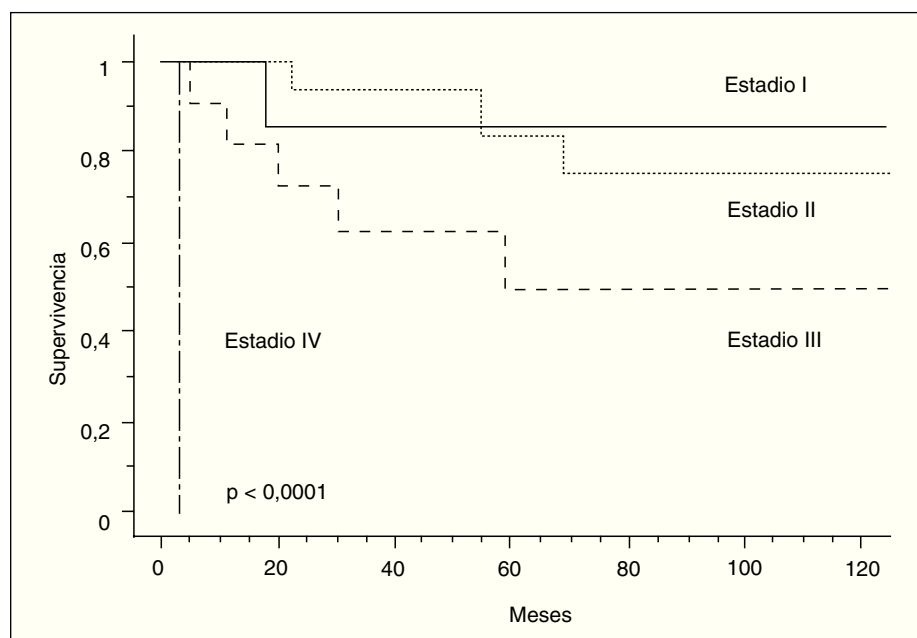


Fig. 2. Supervivencia libre de sucesos (SLS) según la edad: la SLS es significativamente mejor en los niños menores de 10 años de edad (SLS a los 5 años del 90%) que en los niños mayores de esa edad (SLS a los 5 años del 46,7%).

yor de casos en mujeres y personas de raza no caucásica en comparación con los adultos²². Recientemente, se ha observado un incremento de la incidencia global de melanoma en Suecia²³ y sobre todo en Australia²⁴, donde la incidencia global de melanoma es más de 5 veces la de Europa. En concreto, el melanoma en Queensland supone el 6% de todos los tumores pediátricos y es la séptima neoplasia maligna más frecuente en los niños: las tasas de incidencia pasan de 1 por millón en el grupo de 0-4 años a 30 por millón en el grupo de 10-14 años de edad²⁴. Estos datos están relacionados sin duda con la exposición ultravioleta, la latitud y el tipo de piel y la pigmentación (los individuos de piel clara y pelirrojos tienen más probabilidad de presentar melanoma que los individuos de pigmentación oscura), aunque se acepta que la etiología del melanoma es compleja e incluye una historia familiar de melanoma y genes de susceptibilidad a éste bien conocidos (es decir, CDKN2A y DDK4)²⁵⁻²⁷. Los estudios epidemiológicos sugieren que la penetrancia de estos genes está alterada por otros factores, genéticos o ambientales^{25,27}; además, cabe destacar que las mutaciones en la línea germinal son raras en los casos de melanoma infantil, por lo que no cuentan en la etiología de la enfermedad^{25,28}.

Según nuestra serie realizada en una única institución, la incidencia de melanoma en la infancia parece haber sido bastante similar durante los últimos 20 años. En nuestra cohorte, ninguno de los pacientes había referido tener una historia familiar de melanoma. El tumor surgió de nevos congénitos en el 21% de los casos (la mayoría aparecieron *de novo*). Todos nuestros casos se pueden definir como "melanoma infantil" según las definiciones de Richardson et al²⁹, que dividen el melanoma prepuberal en congénito (diagnosticado *in utero* hasta el nacimiento), del lactante (desde el nacimiento hasta 1 año) e infantil (desde 1 año hasta la pubertad)²⁹. Los melanomas congénitos y del lactante son muy raros y tienen una mala evolución²⁹, al igual que los casos descritos de metástasis del melanoma en el feto derivadas de la madre (a través de la placenta)³⁰.

El oncólogo pediátrico se enfrenta con la escasez de datos sobre el tratamiento del melanoma: su rareza impide los ensayos prospectivos y las series retrospectivas incluyen muy pocos pacientes en comparación con los estudios realizados en adultos^{1-11,22,31-45}. Además, en las series pediátricas publicadas la mayoría de los pacientes son adolescentes^{6,9,22,38,45} y los diversos estudios suelen llegar a conclusiones diferentes. El comportamiento clínico y la evolución global del melanoma en la infancia suelen considerarse iguales que en los adultos^{6,9}, aunque algunos datos apoyan un papel pronóstico adverso de la menor edad³⁸ y otros sugieren una mayor supervivencia en los niños^{1,5,22,34,45}.

De la misma forma, hay controversia acerca de la presentación clínica y el abordaje quirúrgico. Diversos autores han observado una tendencia a una lesión más gruesa y en estadios posteriores en el melanoma pediátrico^{7,11,33}, debido probablemente a un retraso en el diagnóstico (a causa del habitual rechazo a la realización de biopsias en los niños)^{7,33} o un crecimiento muy rápido¹¹. Ceballos et al⁷ recomiendan encarecidamente que las lesiones pigmentadas sospechosas sean sometidas a biopsia con resección en cuanto sea posible, para asegurar un diagnóstico precoz y una cirugía rápida. En respuesta

a ello, nuestro grupo describió 656 lesiones cutáneas extirpadas mediante cirugía durante un período de 16 años, con sólo 2 casos de melanoma cutáneo confirmado histológicamente. La extirpación sólo está indicada en los casos de sospecha clínica bien fundada de malignidad, con el fin de reducir el número de intervenciones y la preocupación de los niños y los padres⁸. Esto no significa subestimar las lesiones pigmentadas en los niños, sino que hay que derivar la evaluación a médicos expertos profesionalmente dedicados al melanoma. Se necesita una amplia experiencia clínica de los médicos y cirujanos que visitan a los niños con lesiones cutáneas para evitar el retraso en el diagnóstico del melanoma (que sigue siendo la principal preocupación), pero también para evitar un tratamiento quirúrgico excesivo⁸.

Hay un mayor consenso sobre las dificultades clínicas e histológicas del diagnóstico en los niños en contraposición con los adultos. Como han descrito Saenz et al⁶, el diagnóstico equivocado es frecuente: en esta serie, casi la mitad de los niños que murieron por melanoma habían sido mal diagnosticados al principio, por lo que recibieron un tratamiento tardío o inadecuado. El melanoma supone un desafío incluso para los médicos que observan lesiones pigmentadas en los niños cada día: las lesiones benignas pueden presentar signos de alarma parecidos al melanoma, mientras que los melanomas suelen presentarse de forma atípica como lesiones nodulares, pedunculadas o amelanóticas, a veces simulando granulomas piogénicos^{7,10,11,32,33,40,43}. Nuestra serie es un buen ejemplo de este hecho, ya que el 50% de las lesiones fueron amelanóticas y el 73% sobreelevadas. Nuestra experiencia clínica sugiere que la norma clínica ABCD (asimetría, bordes irregulares, color variable, diámetro > 6 mm) puede ser menos útil e incluso puede llegar a confundir respecto al melanoma infantil. El tamaño, por ejemplo, merece una consideración particular y parece ser de poco valor (los nevos benignos suelen alcanzar un tamaño relativamente grande cuando crece el niño, mientras que los melanomas se pueden detectar con un tamaño muy pequeño)^{7,11,46}.

Otro factor que puede dificultar el reconocimiento clínico de un melanoma en los niños es su desarrollo hacia un nevus congénito. El riesgo de presentar un melanoma en un nevus congénito se ha estimado entre un 2 y un 20%, que es mayor en las formas gigantes y menor (0-5%) en las lesiones más pequeñas^{1,7,9,47}. Los nevos displásicos deberían considerarse también precursores potenciales de melanoma^{7,26,39}.

Los patólogos también pueden tener una mayor dificultad para diagnosticar el melanoma en la infancia que en los casos de adultos: varias lesiones benignas características de la edad pediátrica pueden simular un melanoma, especialmente el nevus de Spitz^{11,30,33,34}. Aunque una revisión histopatológica y una discusión sobre la biología y la historia natural del nevus de Spitz está fuera del alcance de este trabajo, merece la pena mencionar el estudio europeo multicéntrico descrito por Spatz et al¹²: entre 102 lesiones originalmente diagnosticadas como melanoma, sólo se confirmaron 60 como neoplasias en una revisión histológica, mientras que 42 fueron reclasificadas como benignas.

Aunque nuestra serie es demasiado pequeña para poder extraer conclusiones definitivas, nuestros hallazgos motivan algunas reflexiones. De forma global, nuestra

serie es consistente con otros estudios^{6,9,11,40,43}, ya que sugiere que determinados hallazgos clínicos son más frecuentes en la edad pediátrica. En comparación con el melanoma del adulto, nuestra serie revela algunos aspectos destacables: *a)* una mayor frecuencia de signos atípicos (lesiones amelanóticas o verrucoides, signos que simulan granulomas piogénicos); *b)* lesiones más gruesas en el momento del diagnóstico; *c)* una mayor proporción del histotipo nodular, y *d)* una mayor frecuencia de lugares determinados (es decir, extremidades inferiores).

Considerando nuestra serie de forma global, no se encontraron diferencias significativas en la evolución entre el melanoma de la infancia y del adulto. Sin embargo, la sugerencia más importante que deriva de nuestro estudio hace referencia a la fuerte influencia de la edad en la evolución: la supervivencia fue significativamente mejor en los niños menores de 10 años de edad que en los pacientes mayores, cuyos resultados parecían de acuerdo con las series de adultos. Aunque el reducido número de pacientes evita claramente que se pueda extraer ninguna conclusión definitiva, este punto parece relevante (considerando que la diferencia fue estadísticamente significativa y el grosor medio —generalmente el predictor más importante de la evolución— fue superior en los pacientes más jóvenes). Por tanto, la menor edad podría ser un factor pronóstico favorable. Resultados similares se obtuvieron en la experiencia del Boston Children's Hospital, que describió 2 muertes en 11 niños de hasta 10 años de edad y 6 en los 12 niños mayores³⁴. Otros autores también han descrito unas tasas de supervivencia ligeramente mejores en niños que en adultos^{1,5,22,45}.

No podemos especular sobre las posibles explicaciones de este hallazgo: en nuestra serie, probablemente no se debe a un diagnóstico precoz, dado el grosor medio superior en los casos más jóvenes. En general, se considera que el melanoma de la infancia se comporta biológicamente como su homónimo en los adultos^{6,9}, pero nuestros resultados nos hacen pensar si esto realmente es así. Se necesitan estudios cooperativos más amplios para evaluar este aspecto.

Nuestros datos no permiten extraer conclusiones en cuanto al tratamiento. Creemos que las recomendaciones terapéuticas para el melanoma en la infancia deben seguir siendo las mismas que en los adultos. La cirugía es la base y el único tratamiento efectivo para las lesiones primarias y para los ganglios linfáticos positivos. La técnica de la biopsia del ganglio linfático centinela está en la actualidad generalmente aceptada como un método seguro y exacto para establecer el estadio de los ganglios linfáticos regionales y la necesidad de una disección ganglionar electiva⁴⁸⁻⁵⁰. Al igual que en los pacientes adultos, esta técnica debería recomendarse en niños con melanomas primarios con un grosor superior a 0,75-1 mm⁴⁸⁻⁵⁰. El tratamiento médico puede ser útil en el caso de una enfermedad diseminada, y los pacientes pediátricos se pueden incluir en ensayos terapéuticos de adultos (es decir, con inmunoterapia, inmunoterapia y vacuoterapia)⁵¹⁻⁵⁴.

En conclusión, nuestro estudio se añade a la información clínica disponible actualmente sobre un tumor muy infrecuente en la infancia. Aunque el melanoma cutáneo es muy raro en los niños, es necesario que los médicos sean conscientes de lo que ocurre. El diagnóstico precoz

es crucial para la evolución, dada la estrecha relación entre la profundidad de la invasión y el pronóstico; la cirugía sigue siendo el único tratamiento efectivo. Es obligada la cooperación internacional entre los oncólogos pediátricos que tratan los tumores raros y ésta debería estimularse, reforzando también la colaboración con los dermatólogos y los cirujanos dedicados al melanoma del adulto.

AGRADECIMIENTOS

Los autores dan las gracias a Alberto Pappo (Hospital for Sick Children, Toronto, Canada) y Juan Rosai (Pathology Department, Istituto Nazionale Tumori, Milano) por sus apreciables sugerencias. Además, expresan su agradecimiento a todos los colegas que les ayudaron a recoger las imágenes: Dr. Bello-mi A (Ospedale Carlo Poma, Mantova), Dr. Pezzica E (Ospedale Treviglio), Dr. Bonetti M (Spedali Civili, Brescia), Dr. Piazza M (Datamedica Padova), Dr. De Rosa G (Università Federico II, Napoli), Dr. Bona RM (Ospedale Milulli, Acquaviva delle Fonti, Bari), Dr. Boscaino A (Ospedale Cardarelli, Napoli), Dr. Inchingolo CD (Ospedale Bonomo, Andria), Dr. Angelone (AUSL Pescara).

BIBLIOGRAFÍA

1. Pappo AS, Kaste SC, Rao BN, et al. Childhood melanoma. En: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, et al, editors. Cutaneous melanoma. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1997 p. 175-86.
2. Ruiz-Maldonado R, de la Luz Orozco-Covarrubias M. Malignant melanoma in children. Arch Dermatol. 1997;133:363-71.
3. Boddie AW Jr, Smith JL Jr, McBride CM. Malignant melanoma in children and young adults: effect of diagnostic criteria on staging and end results. South Med J. 1978;71:1074-8.
4. Bader JL, Li FP, Olmstead PM, et al. Childhood malignant melanoma: incidence and etiology. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1985;7:34-345.
5. Conti EMS, Cercato MC, Gatta G, et al. Childhood melanoma in Europe since 1978: a population-based survival study. Eur J Cancer. 2001;37:780-4.
6. Saenz NC, Saenz-Badillos J, Busam K, et al. Childhood melanoma survival. Cancer. 1999;85:750-4.
7. Ceballos PI, Ruiz-Maldonado R, Mihm MC Jr. Melanoma in children. N Engl J Med. 1995;332:656-62.
8. Bono A, Bartoli C, Del Prato I. Melanoma in children. N Engl J Med. 1995;333:255-6.
9. Gibbs P, Moore A, Robinson W, et al. Pediatric melanoma: are recent advances in the management of adult melanoma relevant to the pediatric population? J Pediatr Hematol Oncol. 2000;22:428-32.
10. Handfield-Jones SE, Smith NP. Malignant melanoma in childhood. Br J Dermatol. 1996;134:607-16.
11. Mones JM, Ackerman AB. Melanomas in prepubescent children: review comprehensively, critique historically, criteria diagnostically, and course biologically. Am J Dermatopathol. 2003;25:223-38.
12. Spatz A, Ruiter D, Hardmeier T, et al. Melanoma in childhood: an EORTC-MCG multicenter study on the clinicopathological aspect. Int J Cancer. 1996;4:317-24.
13. Bartoli C, Bono A, Zurrida S, et al. Childhood cutaneous melanoma. J Dermatol. 1994;21:289-93.
14. Terenziani M, Spreafico F, Serra A, et al. Amelanotic melanoma in a child with oculocutaneous albinism. Med Pediatr Oncol. 2003;41:179-80.
15. Clark WH Jr. A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biologic behaviour. En: Montagna W, HuF, editors. Advance in the biology of the skin. New York: Pergamon Press; 1967; p. 621-47.
16. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg. 1970;172:902-8.

17. Goldsmith HS. Melanoma: an overview. *CA Cancer J Clin.* 1979;29:194-215.
18. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2001;19:3635-48.
19. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *J Clin Oncol.* 2001;19:3622-34.
20. Kaplan E, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc.* 1958;53:457-81.
21. Conover WJ. *Practical Nonparametric Statistics.* New York: Wiley; 1980: p. 153-69.
22. Hamre MR, Chuba P, Bakhashi S, et al. Cutaneous melanoma in childhood and adolescence. *Pediatr Hematol Oncol.* 2002;19:309-17.
23. Karlsson P, Boeryd B, Sander B, et al. Increasing incidence of cutaneous malignant melanoma in children and adolescents 12-19 years of age in Sweden 1973-1992. *Acta Derm Venereol.* 1998;78:289-92.
24. Whiteman D, Valery P, McWhirter W, Green A. Incidence of cutaneous childhood melanoma in Queensland, Australia. *Int J Cancer.* 1995;63:765-8.
25. Bressac-de-Paillerets B, Avril MF, Chompret A, Demeunais F. Genetic and environmental factors in cutaneous malignant melanoma. *Biochimie.* 2002;84:67-74.
26. Tucker MA, Fraser MC, Goldstein AM, et al. A natural history of melanomas and dysplastic nevi: an atlas of lesions in melanoma-prone families. *Cancer.* 2002;94:3192-209.
27. Tucker MA, Goldstein AM. Melanoma etiology: where are we? *Oncogene.* 2003;22:3042-52.
28. Whiteman DC, Millang A, Welch J, et al. Germline CDKN2A mutations in childhood melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:1460.
29. Richardson SK, Tannous ZS, Mihm MC. Congenital and infantile melanoma: review of the literature and report of an uncommon variant, pigment-synthesizing melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:77-90.
30. Alexander A, Samlowski WE, Grossman D, et al. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant. *J Clin Oncol.* 2003;21:2179-86.
31. Crotty KA, McCarthy SW, Palmer AA, et al. Malignant melanoma in childhood: a clinicopathologic study of 13 cases and comparison with Spitz nevi. *World J Surg.* 1992;16:179-85.
32. Sybert V. Six children with malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:666-7.
33. Zuckerman R, Maier JP, Guiney WB Jr, et al. Pediatric melanoma: confirming the diagnosis with sentinel node biopsy. *Ann Plast Surg.* 2001;46:394-9.
34. Barnhill RL, Flotte TJ, Fleischli M, Perez-Atayede A. Cutaneous melanoma and atypical Spitz tumors in childhood. *Cancer* 1995;76:1833-45.
35. Lartigau E, Spatz A, Avril MF, et al. Melanoma arising de novo in childhood: experience of the Gustave-Roussy Institute. *Melanoma Res.* 1995;5:117-22.
36. Milton GW, Shaw HM, Thompson JF, McCarthy WH. Cutaneous melanoma in childhood: incidence and prognosis. *Australas J Dermatol.* 1997;38:44-8.
37. Wu SJ, Lambert DR. Melanoma in children and adolescent. *Pediatr Dermatol.* 1997;14:87-92.
38. Sander B, Karlsson P, Rosdahl I, et al. Cutaneous malignant melanoma in Swedish children and teenagers 1973-1992: a clinic-pathological study of 130 cases. *Int J Cancer.* 1990;80:646-51.
39. Williams ML, Pennella R. Melanoma, melanocytic nevi, and other melanoma risk factors in children. *J Pediatr.* 1994;124:833-45.
40. Pratt CB, Almer MK, Thatcher N, Crowther D. Malignant melanoma in children and adolescent. *Cancer.* 1981;47:392-7.
41. Tate PS, Ronan SG, Feucht KA, et al. Melanoma in childhood and adolescence: clinical and pathological features of 48 cases. *J Pediatr Surg.* 1993;28:217-22.
42. Rao BN, Hayes FA, Pratt CB, et al. Malignant melanoma in children: its management and prognosis. *J Pediatr Surg.* 1990;25:198-203.
43. Mehregan AH, Mehregan DA. Malignant melanoma in childhood. *Cancer.* 1993;71:4096-103.
44. Hayes FA, Green AA. Malignant melanoma in childhood: clinical course and response to chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1984;2:1299-34.
45. Schmid-Wendtner MH, Berking C, Baumert J, et al. Cutaneous melanoma in childhood and adolescence: an analysis of 36 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:874-9.
46. Bono A, Bartoli C, Moglia D, et al. Small melanoma: a clinical study on 270 consecutive cases of cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 1999;9:583-6.
47. Marghoob AA, Schoenbach SP, Kopf AW, et al. Large congenital melanocytic nevi and the risk for the development of malignant melanoma. A prospective study. *Arch Dermatol.* 1996;132:170-5.
48. Balch CM, Milton GW, Barolucci AA. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg.* 1996;224:255-66.
49. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, et al. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomized trial. WHO melanoma programme. *Lancet.* 1998;42:793-6.
50. Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CMJ. Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Res.* 1995;5:255-60.
51. Atkins MB. Immunotherapy and experimental approaches for metastatic melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1998;12:877-901.
52. Sondak VK, Wolfe JA. Adjuvant therapy for melanoma. *Curr Opin Oncol.* 1997;9:189-204.
53. Kirkwood MJ, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol.* 1996;14:7-17.
54. Belli F, Arienti F, Sule-Suso J, et al. Active immunization of metastatic melanoma patients with interleukin-2-transduced allogeneic melanoma cells: evaluation of efficacy and tolerability. *Cancer Immunol Immunother.* 1997;44:197-203.