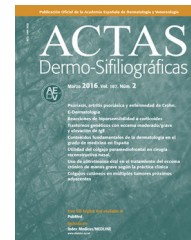




# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## REVISIÓN

# Melanoma cutáneo en el anciano: revisión de un problema creciente



N. Iglesias-Pena<sup>a</sup>, S. Paradela<sup>a</sup>, A. Tejera-Vaquerizo<sup>b,\*</sup>, A. Boada<sup>c</sup> y E. Fonseca<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

<sup>b</sup> Servicio de Dermatología, Instituto Dermatológico GlobalDerm, Palma del Río, Córdoba, España

<sup>c</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Barcelona, España

Recibido el 19 de septiembre de 2018; aceptado el 4 de noviembre de 2018

Disponible en Internet el 14 de mayo de 2019

### PALABRAS CLAVE

Melanoma;  
Anciano;  
Pronóstico;  
Cirugía;  
Ganglio centinela;  
Revisión;  
Servicio de salud para el anciano

### KEYWORDS

Melanoma;  
Elderly;  
Prognosis;  
Surgery;  
Sentinel lymph node;  
Review;  
Health services for the aged

**Resumen** El melanoma cutáneo (MC) es el tumor cutáneo que más muertes provoca, con un aumento importante de la incidencia y la mortalidad en las últimas décadas, especialmente en el paciente anciano. Existen evidencias del diferente comportamiento biológico, así como de las diferencias en el manejo del MC en este subgrupo de pacientes con respecto al resto de otras franjas de edad, evidentemente condicionadas por unas limitadas expectativas de supervivencia y calidad de vida ajenas al melanoma y una elevada incidencia de comorbilidades. El presente artículo revisa los datos actuales más relevantes de la epidemiología, etiopatogenia e inmunología, clínica, prevención y manejo del MC en el anciano.

© 2019 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Cutaneous Melanoma in the Elderly: Review of a Growing Problem

**Abstract** Cutaneous melanoma (CM) causes more deaths than any other skin tumor, and incidence and mortality rates have risen in recent years, especially in patients of advanced age. There are differences in the biological behavior of CM tumors in the elderly as well as differential management of the disease, evidently influenced by such factors as limited life expectancy, the high incidence of concomitant conditions in older patients, and issues of quality of life unrelated to CM itself. We review relevant current literature on the epidemiology, etiology, pathogenesis, and immunology of CM as well as research on the clinical features, prevention, and management of these tumors in the elderly.

© 2019 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [antoniotejera@aedv.es](mailto:antoniotejera@aedv.es) (A. Tejera-Vaquerizo).

## Introducción

La población en nuestro medio, al igual que en todo el mundo occidental, muestra una tendencia al envejecimiento. La edad avanzada se ha asociado con una mayor incidencia de melanoma y una mayor mortalidad relacionada<sup>1</sup>. Por lo tanto, mejorar la evaluación y el tratamiento del melanoma en los pacientes ancianos es imprescindible<sup>2</sup>. El MC presenta un comportamiento biológico diferente en el anciano, lo que potencialmente puede condicionar diferencias en el manejo y el tratamiento en este grupo, en el que existe una limitación natural de la esperanza y calidad de vida por causas ajenas al melanoma y una alta incidencia de comorbilidades. Esta revisión se centra en los aspectos más relevantes de la epidemiología, etiopatogenia y sistema inmunitario, clínica, manejo quirúrgico y tratamiento sistémico del MC en el anciano.

## Material y método

Para la revisión bibliográfica se realizó una búsqueda en PubMed, EMBASE y Google Académico. La estrategia utilizada fue («elderly» OR «older age» OR «aged» OR «aged 80 and over») AND «cutaneous melanoma», añadiendo diferentes términos en función del subapartado estudiado (anexo, tabla 1 suplementaria). Se revisaron, además, las referencias de los artículos elegidos para identificar artículos relevantes.

## Epidemiología

### Edad avanzada y frecuencia del melanoma

El registro epidemiológico más amplio que existe —Programa de Vigilancia, Seguimiento y Resultados Finales de Estados Unidos (National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results [SEER])— registró en 2015 una incidencia de melanoma de 14,4 casos/100.000 habitantes para los menores de 65 años y de 101,7/100.000 habitantes para los mayores de 65 años, alcanzando los 114,7 casos/100.000 habitantes para los mayores de 75 años<sup>3</sup> (fig. 1) y con un incremento porcentual anual más rápido para los varones de más de 65 años<sup>4</sup>.

En España, un reciente metaanálisis de Tejera-Vaquero et al.<sup>5</sup> describe una tasa de incidencia global cruda de 8,82 (IC del 95%: 7,59-10,04)/100.000 personas-año, con diferencias entre los estudios realizados hace varias décadas (3-4/100.000 personas-año) y los realizados a partir de los años 90, con tasas por encima de 7/100.000 personas-año y que refleja el posible aumento de la incidencia de melanoma.

### Edad avanzada y pronóstico del melanoma

Los pacientes ancianos tienen más posibilidades de fallecer por melanoma que los jóvenes<sup>6</sup>, con un incremento anual del 1,7%<sup>4</sup> (fig. 2). Pese a que los melanomas en el anciano suponen el 40% de los melanomas diagnosticados, acaban provocando el 60,2% de las muertes por la enfermedad<sup>7</sup>.

En España se dispone del Servidor Interactivo de Información Epidemiológica ARIADNA, dependiente del Instituto de

Salud Carlos III<sup>8</sup>, donde se puede observar un aumento de la mortalidad para el melanoma en hombres y mujeres, tanto en la tasa bruta como en la ajustada a la población mundial<sup>9</sup> (fig. 3).

Los datos del SEER sugieren que la incidencia de melanoma grueso es significativamente mayor en pacientes mayores de 60 años y que su mortalidad es más alta que en otros grupos de edad. El grupo de edad con mayor porcentaje de muerte por melanoma es el que comprende a los pacientes entre 75 y 84 años<sup>10</sup>. Un estudio que analizó 3 cohortes diferentes —incluyendo la del SEER— con más de 300.000 pacientes, determinó que la edad predice una peor supervivencia específica de melanoma (SEM)<sup>11</sup>.

En un estudio multicéntrico<sup>12</sup>, que analizó a más de 7.000 pacientes con MC, se identificó la edad como un factor pronóstico independiente en pacientes con estadio I-III. Se vio que en los pacientes de edad avanzada el melanoma se localizaba más frecuentemente en la cabeza y el cuello, y tenía un mayor grosor, índice mitótico y tasa de ulceración. En pacientes con afectación ganglionar regional (estadio III), la edad seguía siendo un factor pronóstico importante cuando se incluían variables como el número de ganglios centinela positivos, la carga tumoral y la ulceración del tumor primario. Además, se observó una disminución progresiva de la supervivencia global a 5 años con la edad, de tal forma que los pacientes en la 7.ª década de la vida tenían una supervivencia un 20% mayor que a partir de la 9.ª década.

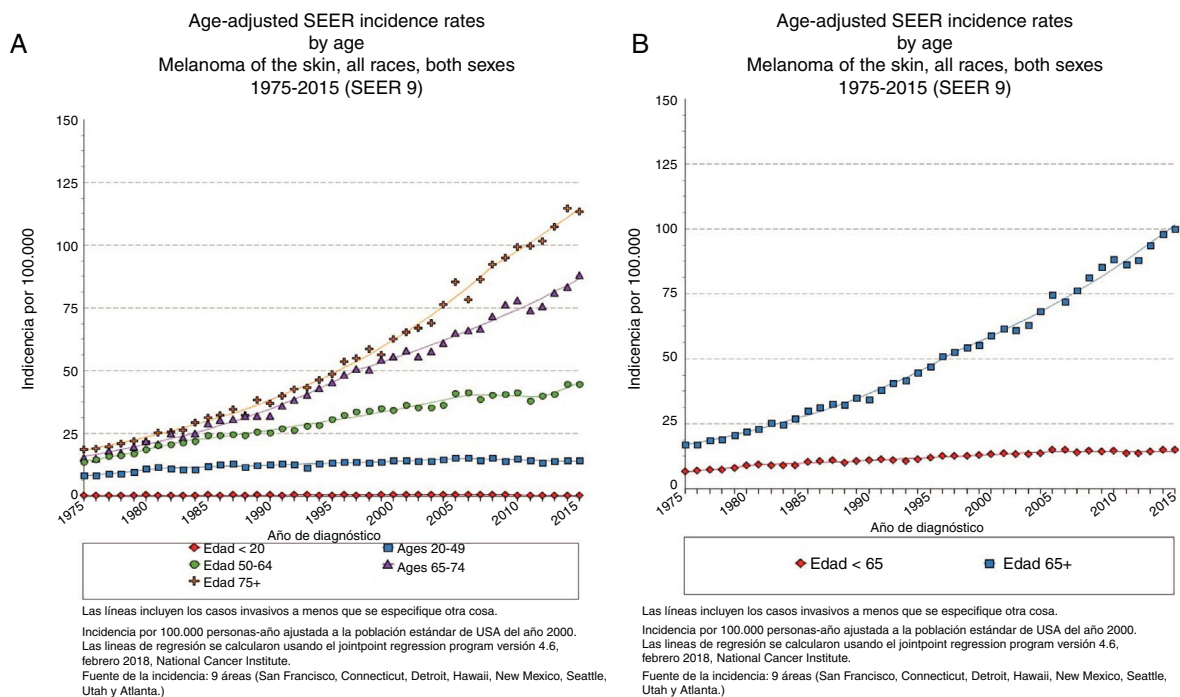
En un estudio retrospectivo<sup>13</sup> de 4.785 pacientes se demostró que la edad creciente y el sexo masculino se asociaban con un mayor grosor tumoral y ulceración. La SEM a 10 años era un 10% menor a partir de los 65 años. El hecho de que la edad avanzada se mantuviese como un factor independiente de mal pronóstico tras ajustar por las características histológicas del tumor, el nivel socioeconómico y la comorbilidad sugiere que las diferencias observadas en la supervivencia global no solo dependen de un retraso en el diagnóstico (tabla 1)<sup>14</sup>.

### Sistema linfático en el paciente anciano con melanoma cutáneo

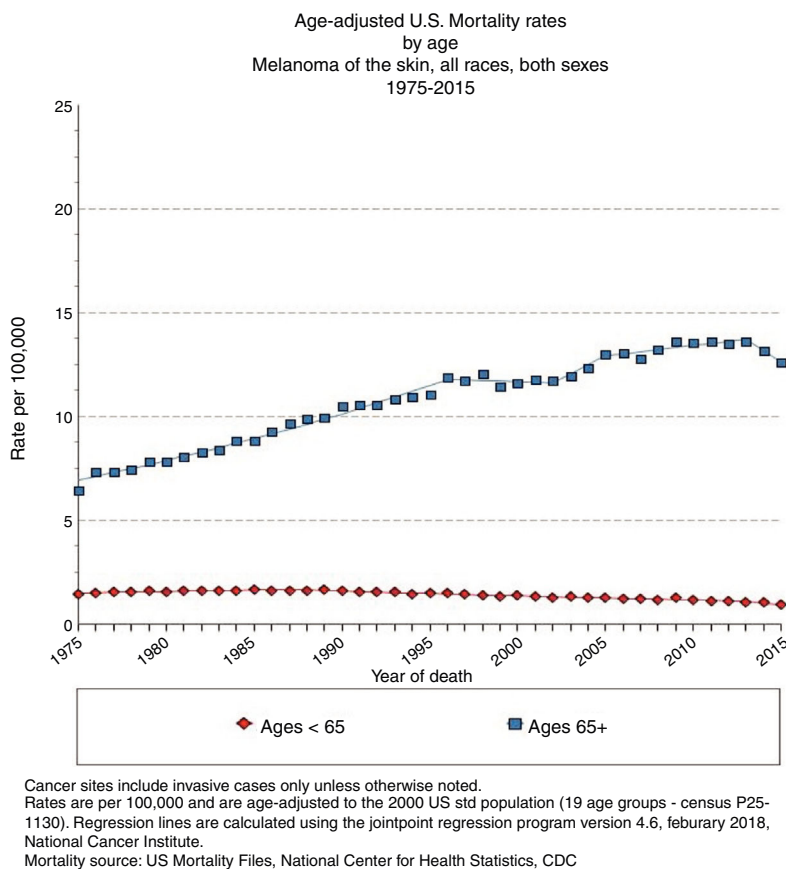
Balch et al.<sup>16</sup> observaron que los pacientes ancianos tienen menos frecuencia en la afectación del ganglio centinela aun con melanomas con un fenotipo más agresivo, fenómeno observable en otros estudios<sup>24-28</sup>. Se cree que la atrofia de los vasos linfáticos cutáneos podría contribuir a una disminución de la respuesta inmunitaria y explicaría esta baja tasa de positividad de la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC)<sup>14</sup>. Conway et al.<sup>29</sup> demostraron que la función linfática, evaluada por el tránsito y la captación de radiocoloides dentro del ganglio centinela, disminuye con la edad. Algunos autores concluyen que esa disfunción linfática condicionaría otros patrones de diseminación metastásica, con un predominio de diseminación por vía hematogena<sup>30</sup>.

### Papel del sistema inmunitario en el paciente anciano con melanoma cutáneo

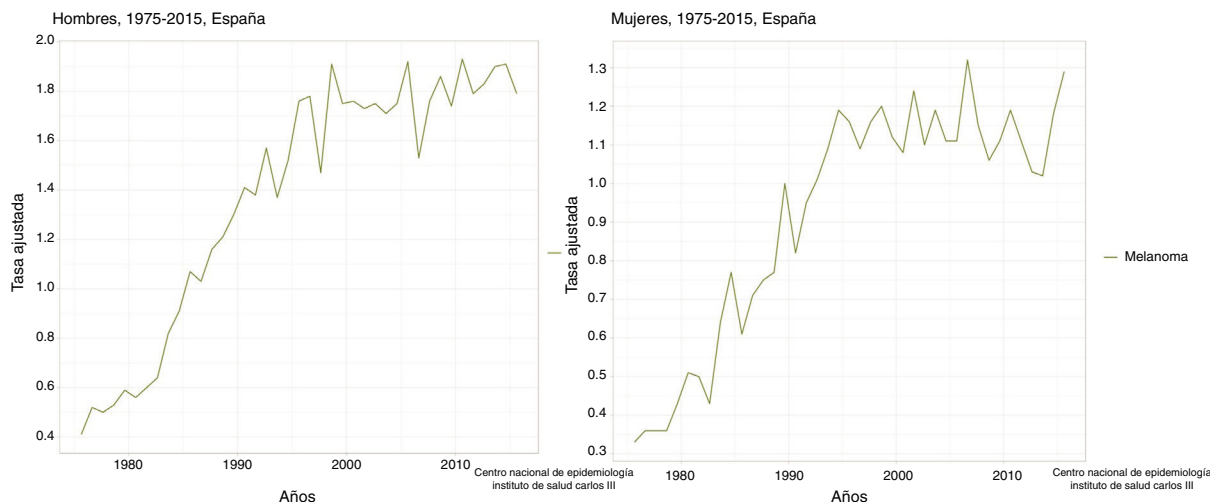
Con la edad, la función del sistema inmunitario cambia, resultando en una respuesta diferente frente a infecciones y tumores, menor capacidad de defensa frente a las



**Figura 1** Registro de incidencia de melanoma del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program; National Cancer Institute), ajustado por edad.



**Figura 2** Registro de incremento de mortalidad de melanoma del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program; National Cancer Institute), ajustado por edad.



**Figura 3** Mortalidad por melanoma en España según sexo (obtenido a partir del Servidor Interactivo de Información Epidemiológica ARIADNA dependiente del Instituto de Salud Carlos III).

infecciones y tumores<sup>31,32</sup>. Los linfocitos infiltrantes de tumor (TIL) se consideran una variable de buen pronóstico relacionada con la respuesta inmunitaria del huésped. Weiss et al.<sup>11</sup> observaron que la intensidad de los TIL en el tumor primario se correlacionó de forma positiva con la SEM y este efecto parece ser superior en los pacientes mayores de 45 años.

En el paciente anciano existe una serie de desequilibrios entre los componentes efector y regulador de la respuesta inmunitaria, lo que se conoce como inmunosenescencia<sup>32</sup>. Esta se produce debido a la estimulación antigénica crónica a lo largo de la vida y al estrés oxidativo<sup>33</sup>. El aumento de linfocinas proinflamatorias debido a la estimulación antigénica crónica produce un aumento de respuesta Th1 y la muerte de células tumorales. Este efecto es amplificado cuando los antígenos tumorales se generan por muerte celular producida por quimioterapia (fig. 4).

### Aspectos clínicos en el melanoma del anciano

Pese a que se dan las mismas formas de presentación clínica de MC en el anciano que en pacientes más jóvenes, es frecuente que los melanomas en los ancianos se diagnostiquen en estadios más avanzados. Esto es explicable por múltiples factores.

Con respecto al subtipo histológico, el melanoma de extensión superficial es el más frecuente, pero existe una tendencia en los pacientes ancianos al diagnóstico de melanomas más gruesos y ulcerados que en los más jóvenes, debido a la mayor proporción del subtipo clinicopatológico nodular<sup>34,35</sup>.

A esto se le añade que en los pacientes ancianos existe una mayor proporción de melanomas de rápido crecimiento<sup>36,37</sup>, muchos de ellos nodulares y amelanóticos<sup>38</sup>, lo que dificulta su diagnóstico precoz, ya que no suelen seguir los parámetros clásicos de descripción clínica de asimetría, bordes, color y diámetro (regla ABCD). Por ello, se aboga por añadir a esta clásica regla el

término «E», para incluir el término inglés «evolving», que hace referencia no solo a la elevación de la lesión, sino a los cambios evolutivos en el seguimiento<sup>39</sup>. Otros autores propugnan añadir el acrónimo EFG<sup>34</sup> (Elevado, Firme y Creciendo más de un mes [del inglés, «growing»]) para ayudar a identificar estas lesiones (figs. 5 y 6).

Clínicamente, en la dermatoscopia de estas lesiones nodulares se han descrito como típicos glóbulos y puntos periféricos múltiples o irregulares, velo azul-blanquecino, pigmentación azul homogénea, más de 5 colores y color negro<sup>40</sup>. Con frecuencia, estos melanomas son completamente amelanóticos clínicamente. Para ayudar en su diagnóstico, se ha descrito en la dermatoscopia una relación con la presencia de áreas rojas-lechosas y patrón vascular atípico, pero son criterios que a veces resultan insuficientes para realizar el diagnóstico de melanoma nodular amelanótico<sup>41</sup> (fig. 7). La variante de rápido crecimiento parece que es más propensa a presentar estos hallazgos anteriores de forma conjunta<sup>42</sup>.

En el paciente anciano también es más frecuente el subtipo histológico melanoma sobre lentigo maligno, con una localización preferentemente en cabeza y cuello<sup>43</sup>. Entre los criterios dermatoscópicos descritos para su diagnóstico se encuentran la presencia de puntos grises, imagen en isobaras (círculo dentro de un círculo), estructuras romboidales pigmentadas, patrón en diana, oclusión folicular y áreas grises-blancas similares a cicatriz<sup>44</sup>. Las lesiones de lentigo maligno en mejillas serían más frecuentes en el sexo femenino y las localizadas en la nariz y el cuero cabelludo en el masculino. Pero la diferencia más notable con respecto a la edad sería que en los pacientes más ancianos la lesión de lentigo maligno estaría localizada en un área con lesiones de daño solar crónico, a diferencia de lo que sucede en personas más jóvenes, donde no se observa tanto daño cutáneo<sup>44</sup>.

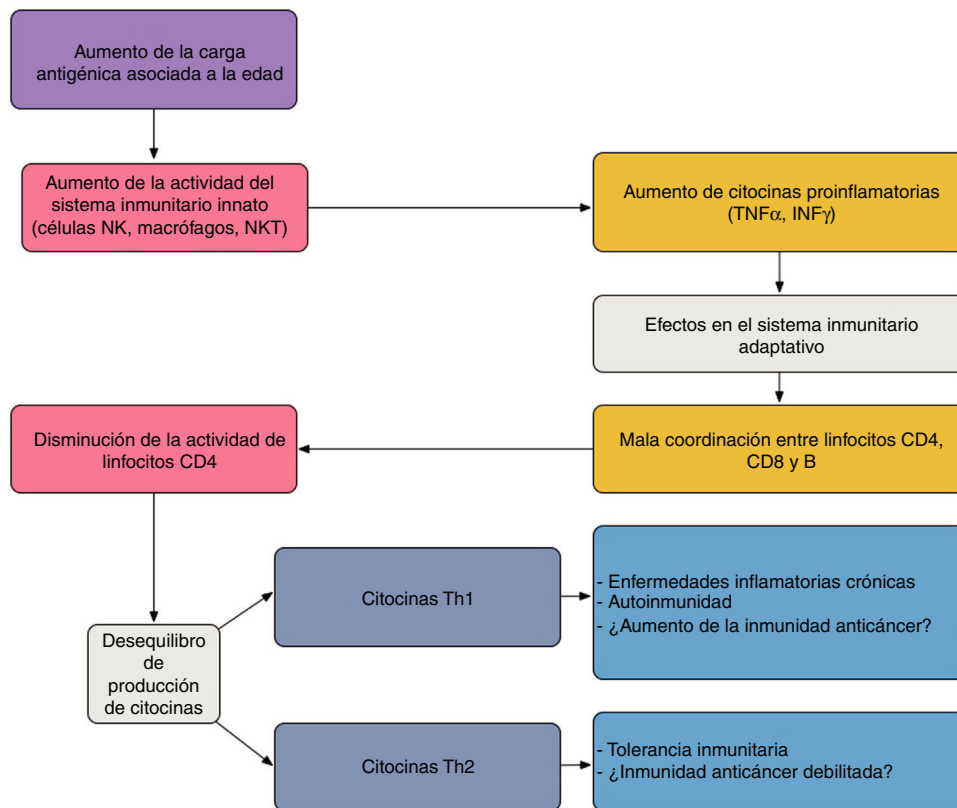
Otra característica descrita recientemente es la baja frecuencia de asociación del melanoma con nevus, tanto comunes como atípicos<sup>45</sup>.

**Tabla 1** Estudios con análisis multivariante que incluyen la edad como factor pronóstico en el melanoma cutáneo

Referencia	Estadio/N/tipo de muestra/país	Medición de edad como factor pronóstico	Método de medición de evolución	Otros factores pronóstico independientes
Kemeny et al. <sup>15</sup>	Todos los estadios /N=23.341/poblacional/EE. UU.	v ≤ 45 vs. m ≤ 45, HR: 1,9 (1,6-2,3), p < 0,0001 m ≥ 55 vs. M ≤ 45, HR: 2,8 (2,3-3,3), p < 0,0001 v ≥ 55 vs. m ≤ 45, HR: 3,6 (3,0-4,2), p < 0,0001	Cox/SLE	E, H, A
Balch et al. <sup>16</sup>	I,II/N=13.581/hospital/internacional	Décadas de edad creciente RR: 1,1 (1,07-1,13), p < 0,00001	Cox/SLE	T, U, A, G, C
Azzola et al. <sup>17</sup>	I, II/N=3.661/hospital/Australia	Décadas de edad creciente RR: 1,15 (1,07-1,2), p < 0,0001	Cox/SLE	T, U, A, G, IM
Leiter et al. <sup>18</sup>	Breslow ≤ 1 mm/N=11.927/hospital/Alemania, Austria, Suiza	> 50 vs. ≤ 60 HR: 1,6 (1,1-1,2) p=0,0075	Cox/SLE	T, H, A
Lindholm et al. <sup>19</sup>	I, II/N=6.191/poblacional/Suecia	≥ 70 vs. < 50 HR: 1,59 (1,23-2,06), p=0,0005	Cox/SLE	T, U, A, G, C, H, DM
Caracò et al. <sup>20</sup>	I, II remitidos para BSGC/N=399/hospital/Italia	> 50 vs. < 50 OR: 1,95 (1,13-3,39), p=0,01	Cox/SLE	T, U, G, BSGC
Reyes-Ortiz et al. <sup>21</sup>	Todos/N=23.068/poblacional/EE. UU.	70-74 vs. 65-69, HR: 1,15 (1,01-1,3), p=0,04 75-79 vs. 65-69, HR: 1,24 (1,08-1,3), p=0,001 ≥ 80 vs. 65-69, HR: 1,48 (1,3-1,68), p < 0,001	Cox/SLE	T, A, G, E, H, ingresos económicos, estado civil, raza, año de diagnóstico, comorbilidades
Downing et al. <sup>22</sup>	Todos/N=3.127/poblacional/Reino Unido	Edad creciente en años HR: 1,04 (1,04-1,05), p: n.a.	Cox/SLE	T, A, G, H, estatus socioeconómico
Lasithiotakis et al. <sup>13</sup>	I, II, IIIA/N=4.785/poblacional/Alemania	Edad creciente en años HR: 1,01 (1,003-1,013), p=0,005	Cox/SLE	T, U, A, G, H, C, BSGC, año de diagnóstico
De Vries et al. <sup>23</sup>	Todos/N=10.538/poblacional/Países Bajos	65-74 vs. < 45, RER: 1,37 (1,15-1,64), p=n.a. 75-84 vs. < 45, RER: 2,2 (1,8-2,7) ≥ 85 vs. < 45, RER: 2,18 (1,39-3,4)	Modelo multivariado/SLE	T, A, G, H, N, región geográfica

A: localización anatómica; BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela; C: nivel de Clark; Cox: análisis de riesgos proporcionales de supervivencia de Cox; E: estadio; G: sexo; H: subtipo histológico; HR: cociente de riesgos (intervalo de confianza del 95%); RR: riesgo relativo; m: mujeres; M: presencia de metástasis a distancia; N: presencia de metástasis ganglionares; n.a.: no disponible; RER: exceso relativo en supervivencia (intervalo de confianza del 95%); SLE: supervivencia libre de enfermedad; T: índice de Breslow tumoral; U: ulceración; v: varones. Adaptado de Lasithiotakis et al.<sup>14</sup>.





**Figura 4** Interacción propuesta entre el sistema inmunitario innato y adaptativo en el paciente anciano: el aumento de carga antigénica asociado a la edad produce una sobreestimulación del sistema innato aumentando las citocinas proinflamatorias, que afecta al sistema inmunitario adquirido, dando lugar a una pobre coordinación entre linfocitos CD4, CD8 y B, y un desequilibrio entre la producción de citocinas Th1 y Th2. La actividad de los linfocitos T citotóxicos bajo condiciones Th1 favorecen la autoinmunidad y las enfermedades inflamatorias crónicas; bajo Th2, la tolerancia inmunitaria. Adaptado de Hegde et al.<sup>33</sup>.



**Figura 5** Melanoma nodular amelanótico de rápido crecimiento en la sien izquierda, ulcerado, en paciente varón de 87 años de 4 meses de evolución, índice de Breslow de 7 mm y 8 mitosis por mm<sup>2</sup>.

### Posibles causas del retraso en el diagnóstico en los pacientes ancianos

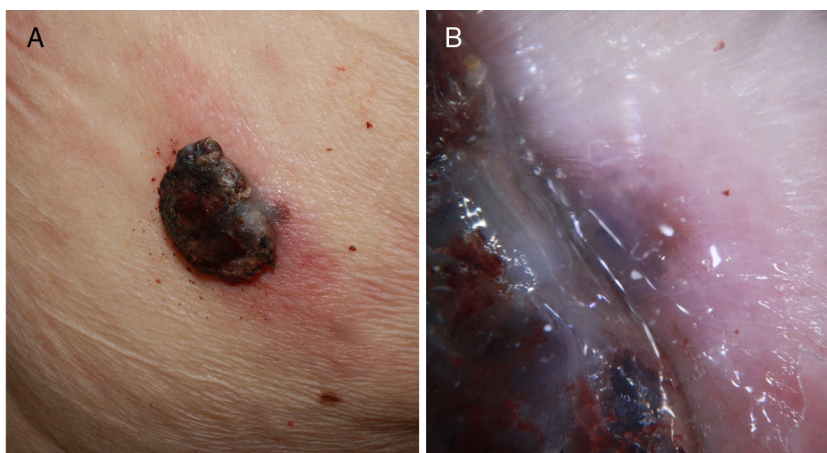
Además de las características clínicas fenotípicas del melanoma en el anciano que se han descrito previamente, existen otras posibles causas de retraso en el diagnóstico del melanoma (tabla 2) y que condicionan el aumento de grosor de los melanomas en el anciano.

Con respecto a la localización, existen algunas características relevantes. Una de ellas es la localización del melanoma en áreas anatómicas poco visibles. De esta forma, en un estudio epidemiológico holandés se describió una mayor propensión de los melanomas en el tronco en varones de casi el doble con respecto a las mujeres, lo que puede contribuir a un mayor grosor<sup>23</sup>. También es más frecuente la localización en cuero cabelludo en este grupo de riesgo de hombres de edad avanzada, con las mismas características de fenotipo más agresivo<sup>53</sup>.

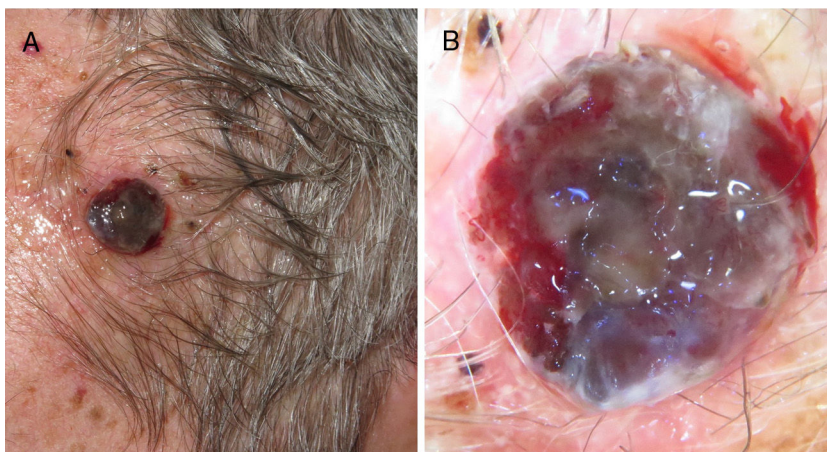
Existe una serie de factores demográficos relacionados con un mayor retraso en el diagnóstico. El hecho de percibir ingresos bajos en pacientes mayores se ha relacionado como factor independiente con el diagnóstico de melanomas más gruesos<sup>21,46,47,54</sup>.

El estado marital también ha sido relacionado con el grosor de los melanomas. De esta forma, los pacientes solteros, separados o viudos —con predominio en los varones— presentan melanomas más gruesos con respecto a los casados. Parece que la pareja contribuye al reconocimiento de lesiones sospechosas que de otra manera pasarían desapercibidas<sup>47</sup>.

Dentro de las causas que dependen del paciente, los ancianos son menos propensos a participar en las campañas de prevención<sup>50</sup>, así como a realizarse autoexploraciones de cuerpo entero<sup>49</sup>.



**Figura 6** A) Melanoma nodular de rápido crecimiento en 3 meses en la zona escapular derecha sobre una lesión plana previa de años de evolución. Mostró un índice de Breslow de 4 mm, no ulcerado y presencia de 5 mitosis por  $\text{mm}^2$ . Presencia de melanoma in situ perilesional en el estudio histopatológico. B) Detalle de la base de la lesión donde se observa pigmentación correspondiente al componente in situ de la lesión previa.



**Figura 7** A) Melanoma nodular de rápido crecimiento en 4 meses en la sien izquierda con índice de Breslow de 4 mm, ulcerado y presencia de 10 mitosis por  $\text{mm}^2$ . B) Dermatoscopia de la lesión donde se observan varios colores y pequeñas áreas lechosas con vascularización atípica.

Por último, se han descrito causas de un posible retraso diagnóstico que dependen de la atención sanitaria recibida. Entre ellas existen datos contradictorios con respecto a la frecuencia de exploraciones de cuerpo entero por parte del médico de atención primaria. En algún trabajo se ha descrito que en los ancianos se realizan menos exploraciones de cuerpo entero que los más jóvenes<sup>51,54</sup>, mientras que en otro estudio sobre la población de Queensland no se objetivó esta diferencia. Es más, hasta un tercio de la población mayor de 50 años al menos había tenido una exploración parcial de su piel en el último año<sup>55</sup>.

## Manejo quirúrgico locorregional del melanoma en el paciente anciano

### Tratamiento de la lesión primaria

La exéresis primaria del melanoma se considera un procedimiento de cirugía menor que se puede realizar generalmente bajo anestesia local<sup>56</sup>. Sin embargo, los pacientes ancianos

muchas veces no son considerados candidatos a tratamiento quirúrgico, lo cual repercute en una menor tasa de exéresis de lesiones pigmentadas sospechosas e incumplimiento de las recomendaciones para el manejo del tumor<sup>6</sup>.

De esta forma, Marks et al.<sup>57</sup> demostraron que la relación entre nevus y melanoma en las lesiones pigmentadas extirpadas era de 27:2 en los pacientes entre 21 y 40 años, y de 1:4 en los pacientes mayores de 60.

Existe, además, una mayor tendencia a realizar biopsia incisional en las lesiones pigmentadas de gran tamaño que se encuentran frecuentemente en ancianos, pero esta técnica dificulta el estudio histopatológico y debe ser evitada, excepto si —como para el resto de grupos de edad— el diagnóstico es dudoso y la biopsia escisional requiere una reconstrucción compleja<sup>58</sup>.

Por último, los pacientes ancianos tienen una mayor proporción de melanomas en cabeza y cuello<sup>59,60</sup>, que afectan a áreas funcional y estéticamente complejas, como la nariz y los párpados. La tendencia a reducir el margen quirúrgico, combinada con la dificultad de establecer los márgenes de las lesiones lentiginosas —más frecuentes a

esta edad— conlleva una mayor proporción de resecciones peritumorales o con márgenes inadecuados<sup>14</sup>. Aunque este hecho puede no afectar la supervivencia global<sup>61</sup>, sí podría ser significativo para determinar el riesgo de recidiva local.

Al analizar más de 18.000 pacientes con melanoma recogidos en la SEER<sup>62</sup>, se vio que en los  $\geq 65$  años era más frecuente la exéresis con márgenes inadecuados (RR 1,37) que en los menores de 65, y esa diferencia era aun mayor para los de  $\geq 75$  años (RR 2,38). En un estudio retrospectivo<sup>63</sup> realizado en Francia, en el que se valoraron las variaciones en el tratamiento de pacientes con melanoma en estadios I-III, se observó que los factores asociados a la exéresis con márgenes inadecuados según las recomendaciones de las guías eran la edad  $> 60$  años, el mayor grosor tumoral y la localización en cabeza y cuello. Esos 2 últimos factores son, además, más frecuentes en pacientes ancianos.

### Realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela

En cuanto a la realización de la BSGC, aunque en el estudio anterior<sup>63</sup> la edad no influyó en su realización, hay otros estudios en los que sí se demuestra que se indica menos frecuentemente en pacientes con una edad  $\geq 75$  años<sup>59,64,65</sup>, independientemente de su comorbilidad.

Moreno-Ramírez et al.<sup>66</sup> demostraron que el factor de decisión principal para la realización de la BSGC fue el índice de Breslow, de tal forma que el 71,6% de los pacientes con tumores de 1,01-4,00 mm se sometieron a BSGC. En este grupo, el índice de Karnofsky y la edad fueron los factores de decisión más significativos en pacientes con tumores con un grosor superior a 4 mm, la edad fue el determinante más relevante para la no indicación de la BSGC, realizándose en el 64,1% de los pacientes menores de 70 años y tan solo en el 8,7% de los mayores de 70 años.

Al contrario que para la exéresis del tumor primario, la BSGC puede requerir anestesia raquídea o general, por lo que, en esos casos, su realización debe quedar sujeta al riesgo anestésico. Ese riesgo puede calcularse con escalas generales de comorbilidad o con escalas más específicas, como el sistema de clasificación ASA (American Society of Anesthesiologists Physical Status System)<sup>67</sup>. Estos pacientes requieren un estudio preoperatorio (que incluya análisis con coagulación, radiografía simple de tórax y electrocardiograma), un adecuado conocimiento de su situación clínica general, función cardiorrespiratoria y de su medicación habitual, una planificación quirúrgica meticulosa, una monitorización intraoperatoria y un seguimiento posoperatorio correcto<sup>56,67</sup>. El ensayo clínico más importante sobre BSGC en melanoma —el Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I (MSLT-I)— excluyó a los pacientes mayores de 75 años<sup>68</sup>; sin embargo, existen otros trabajos<sup>69</sup> que demuestran el incontestable valor pronóstico de esta prueba en ancianos y lo factible de su realización en pacientes con expectativa de vida razonable.

### Linfadenectomía

También la linfadenectomía tras BSGC positiva (linfadenectomía completa inmediata [LCI]) se indica con menos frecuencia en los pacientes ancianos<sup>70,71</sup>. Además, la edad

superior a 75 años ha sido identificada como un factor predictor de no cumplimiento de las recomendaciones en cuanto a la realización de LCI, con un número medio de ganglios linfáticos extraídos durante las disecciones inferior en los pacientes de edad más avanzada<sup>71</sup>.

Algunos autores consideran este menor intervencionismo en los pacientes de edad avanzada como una posible explicación de la mayor mortalidad observada en este grupo de edad<sup>1</sup>. Sin embargo, la menor frecuencia de metástasis en la BSGC y los resultados del ensayo Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-II (MSLT-II)<sup>72</sup>, en los que se demuestra una ausencia de beneficio de supervivencia en los pacientes con BSGC positiva y LCI (con respecto a la observación y disección ganglionar terapéutica una vez que el paciente desarrolla metástasis ganglionar identificable), estarían inicialmente en contra de la posible asociación entre infratratamiento y mortalidad. En cualquier caso, debe destacarse que el rango de edad establecido como criterio de inclusión en el MSLT-II fue desde los 18 a los 75 años. Aunque la consistencia de los resultados del ensayo hace pensar en la reproducibilidad de estos en la población de edad avanzada, continuamos sin evidencia de calidad en cuanto a la LCI en estos pacientes. Por otra parte, hubiera tenido el máximo interés para la toma de decisiones comprobar en los pacientes con edad avanzada la ventaja en el control regional observada en los pacientes tratados mediante LCI en el MSLT-II<sup>1</sup>.

### Tratamiento de la enfermedad locorregional avanzada y metastásica

#### Enfermedad locorregional avanzada

En cuanto a la administración de quimioterapia intraarterial con melfalán ( $\pm$  factor de necrosis tumoral alfa o actinomicina) en hipertermia mediante perfusión de miembro aislado, varios estudios<sup>73-76</sup> demostraron que en pacientes  $\geq 75$  años tenía una eficacia similar en el tratamiento del MC localmente avanzado (lesiones irresecables, con metástasis en tránsito) que en pacientes más jóvenes. Además, no se acompañó de un aumento en la morbilidad perioperatoria y la mayoría fueron casos de toxicidad locorregional.

#### Tratamiento sistémico

La población anciana tiene unas particularidades (mayor presencia de otras enfermedades, coexistencia de varios tratamientos farmacológicos con sus potenciales interacciones, posibilidad de deterioro cognitivo y del estado general del paciente) que hacen especialmente importante la valoración de la relación beneficio-riesgo de cada tratamiento<sup>77</sup>. Existe evidencia de que una evaluación geriátrica previa a un plan terapéutico oncológico puede ayudar a conseguir resultados más satisfactorios en cuanto a supervivencia, calidad de vida, estado funcional y riesgo de hospitalización de los pacientes ancianos con cáncer<sup>78</sup>.

Antes del año 2010, el tratamiento del melanoma metastásico se limitaba al tratamiento quimioterápico clásico con dacarbacina o a la utilización de interleucina-2 en altas dosis. Ambos tratamientos tenían una baja eficacia



**Tabla 2** Causas relacionadas con un retraso en el diagnóstico de melanoma en el anciano

Causa de retraso	Comentarios
<i>Aspectos relativos al melanoma</i>	
Mayor frecuencia de melanomas de rápido crecimiento	Aumento del subtipo nodular <sup>34</sup> que no siguen las reglas clásicas ABCD y son hipo/amelanóticos <sup>38</sup>
Mayor frecuencia de melanomas sobre lentigos malignos	Lesiones de crecimiento muy lento sobre una piel fotoenvejecida <sup>44</sup>
Localización	Mayor localización en áreas de difícil observación de melanomas en ancianos, especialmente en varones <sup>23</sup>
<i>Aspectos relativos al paciente</i>	
Bajo estado socioeconómico	Ingresos bajos se han relacionado con melanomas más gruesos <sup>21,46,47</sup>
Estado marital	Pacientes solteros, separados o viudos tienen melanomas más gruesos que los pacientes casados <sup>47</sup>
Nivel de estudios	El estadio al diagnóstico se ha relacionado inversamente con el nivel de estudios del paciente <sup>46,48</sup>
Autoexploración corporal completa y participación en campañas de cribado	Menos frecuente en el paciente anciano <sup>49,50</sup>
<i>Aspectos relativos al médico</i>	
Exploración corporal completa	Los pacientes ancianos reciben menos exploraciones rutinarias corporales completas <sup>51</sup>
Nivel de formación del médico	Mayor retraso en el tratamiento cuando una lesión es vista por un médico de atención primaria con respecto a un dermatólogo <sup>52</sup>

Adaptado de Lasithiotakis et al.<sup>14</sup>.

y una alta toxicidad que limitaban su uso en la población anciana<sup>14</sup>. En 2010 se publicaron los resultados de los primeros ensayos clínicos con vemurafenib e ipilimumab, con lo que el tratamiento del melanoma avanzado entraba en una nueva era. La información de su utilidad en población anciana proviene mayoritariamente del análisis por subgrupos de la esta población que participó en los ensayos clínicos, con las limitaciones que esto supone.

### Terapia diana

La utilidad clínica del tratamiento con inhibidores de BRAF (vemurafenib y dabrafenib) solos o, actualmente, en combinación con inhibidores de MEK (cobimetinib y trametinib), se limita a los melanomas portadores de mutación en la cinasa BRAF. Varios trabajos señalan como la frecuencia de aparición de mutaciones en BRAF se correlaciona inversamente con la edad<sup>79,80</sup>. En una cohorte australiana de más de 300 pacientes con melanoma metastásico, todos los pacientes menores de 30 años presentaban mutación en BRAF, mientras que solo el 25% de los mayores de 70 años la presentaba. Curiosamente, en la población anciana disminuye la proporción de la mutación más frecuente en BRAF, V600E, mientras que otras mutaciones de BRAF menos frecuentes, como BRAF, V600K, aumentan su frecuencia<sup>80</sup>.

Aunque la baja representación en los ensayos clínicos de los pacientes ancianos es un problema global de la oncología<sup>81</sup>, en los ensayos con terapia diana esta disminución en la frecuencia de la mutación en BRAF seguro que también contribuye a ello.

Actualmente, el régimen de terapia diana más utilizado es la combinación de un inhibidor de BRAF y uno de MEK, que ofrecen tanto una mayor efectividad como una limitación de

los efectos adversos cutáneos. En los análisis por subgrupos etarios no se han evidenciado diferencias en la eficacia<sup>82,83</sup>.

En cuanto a la seguridad de estos tratamientos en la población anciana, parece ser que la frecuencia global de efectos adversos es similar a la de la población más joven. Sin embargo, los efectos adversos más graves (grado III-IV), así como las posibilidades de tener que retirar el tratamiento, son mayores en la población senil<sup>84</sup>.

### Inmunoterapia

El ipilimumab, un inhibidor de CTLA-4, que fue el primer tratamiento inmunoterápico aprobado para el melanoma metastásico. Con su uso se obtuvo una respuesta en el 10-15% de los pacientes<sup>85</sup>. Posteriormente, en 2015, aparecieron los fármacos anti-PD-1 (nivolumab y pembrolizumab), con un perfil de eficacia y seguridad mejores que ipilimumab. Con los fármacos anti-PD-1 en monoterapia se obtienen respuestas en el 33-40% de los casos<sup>86</sup>. La combinación de ipilimumab con un fármaco anti-PD-1 es la combinación más eficaz de tratamiento inmunoterápico, con una respuesta en el 61% de los pacientes. Sin embargo, esta combinación también es la que genera mayor toxicidad<sup>87</sup>.

Existe actualmente controversia sobre si la población anciana es especialmente sensible a la inmunoterapia. Si bien en algunos trabajos no se han encontrado diferencias entre la eficacia de la inmunoterapia en varios grupos etarios<sup>88</sup>, algunos otros sugieren una mayor respuesta, especialmente de los fármacos anti-PD1 en los ancianos. En un reciente estudio de cohortes retrospectivo, donde se revisa a todos los pacientes tratados con los nuevos fármacos inmunoterápicos del Hospital de Lyon<sup>89</sup>, encontraron que los pacientes mayores de 65 tuvieron una mayor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global respecto al grupo

**Tabla 3** Estadificación y tratamiento del melanoma cutáneo en el anciano

Intervención	Comentarios	Nivel de evidencia y grado de recomendación (USPSTF)
Exéresis primaria	Misma recomendación que en otros grupos de edad MLM requiere establecer adecuadamente márgenes de la lesión, idealmente mediante cirugía controlada al microscopio	III A
BSGC	Estadificación, no beneficio terapéutico. Tasa de positividad menor (¿menor sensibilidad, tasa de micrometástasis o diseminación linfática?) Valorar riesgo anestésico	II-2 B
Linfadenectomía	Morbilidad (linfedema, daño nervioso, complicaciones herida quirúrgica) No demostrado impacto en supervivencia. Tratamiento paliativo si metástasis ganglionar clínicamente relevante	III C
Tratamiento adyuvante	Poca información disponible sobre el riesgo-beneficio ¿Respuesta favorable a inmunoterapia por desequilibrio del sistema inmunitario?	III I
Quimioterapia intraarterial en hipertermia mediante perfusión de miembro aislado	Valorar en melanoma localmente avanzado (irreseccable, metástasis en tránsito)	III-2 B
Tratamiento del melanoma metastásico (inmunoterapia, terapia dirigida)	Misma aproximación terapéutica que en pacientes jóvenes Valorar evaluación geriátrica previa	III B

Niveles de evidencia (USPSTF): II, al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma apropiada; II-1, ensayos clínicos controlados bien diseñados, pero no aleatorizados; II-2: estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados, preferentemente multicéntricos; II-3, múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención, y resultados sorprendentes en experiencias no controladas; III, opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos.

A: extremadamente recomendable (buena evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan ampliamente a los perjuicios); B: recomendable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan a los perjuicios); BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela; C: ni recomendable ni desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz, pero los beneficios son muy similares a los perjuicios y no puede justificarse una recomendación general); D: desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es ineficaz o de que los perjuicios superan a los beneficios); I: evidencia insuficiente, de mala calidad o contradictoria, y el balance entre beneficios y perjuicios no puede ser determinado; MLM: melanoma sobre lentigo maligno; USPSTF: United States Preventive Services Task Force.

Adaptado de Lasithiotakis et al.<sup>14</sup>.

de pacientes menores de 65 años. Otro reciente trabajo multicéntrico encuentra que las posibilidades de progresar bajo el tratamiento con pembrolizumab disminuyen un 13% por cada década de vida del paciente al iniciar el tratamiento<sup>90</sup>. Los mecanismos que explicarían este posible beneficio aún no son bien comprendidos, pero se centrarían en el potencial de la inmunoterapia para revertir los cambios en el sistema inmunitario que se producen durante la vejez<sup>91</sup>.

Debido al particular mecanismo de acción de la inmunoterapia, los deterioros de la función de varios órganos, propios del envejecimiento, tienen menor relevancia. No existe, por ejemplo, contraindicación para el uso de la inmunoterapia en pacientes con insuficiencia renal o cardíaca. En cambio, resulta de vital importancia que los pacientes y sus cuidadores conozcan los potenciales efectos indeseables de la inmunoterapia, sobre todo aquellos como la astenia y las artralgiás que podrían atribuirse también al envejecimiento. La mejor opción para minimizar la toxicidad de la

inmunoterapia pasa por un diagnóstico y manejo precoz de sus efectos adversos. No parece que exista una mayor toxicidad de la inmunoterapia con la edad<sup>85,89,90</sup>.

En nuestro medio, el único tratamiento adyuvante aprobado para el melanoma de alto riesgo es el interferón alfa-2b en altas dosis. Este tratamiento, debido a su importante perfil de toxicidad y a sus limitados beneficios, hace que no suela administrarse en la población anciana<sup>92</sup>.

Actualmente, se considera que el tratamiento de la enfermedad metastásica con terapia diana e inmunoterapia tiene un efecto comparable en pacientes ancianos en la supervivencia global, sin un incremento importante de la toxicidad en los pacientes ancianos<sup>93</sup>. No obstante, es necesario realizar estudios de práctica clínica real en pacientes ancianos tratados con estos nuevos fármacos, dada la exclusión de estos pacientes en los ensayos clínicos y la escasez de datos acerca de esta población cada vez más numerosa.

En la [tabla 3](#) se recoge el nivel de evidencia para cada procedimiento terapéutico en el paciente con melanoma.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.ad.2018.11.009](https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.11.009).

## Bibliografía

- Moreno-Ramírez D, Fernández-Orland A, Ferrándiz L. Diseción ganglionar en el paciente de edad avanzada con melanoma. *Piel*. 2018;33:1-4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.piel.2017.07.017>.
- Lange JR, Kang S, Balch CM. Melanoma in the older patient: Measuring frailty as an index of survival. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:3531-2, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-011-2015-6>.
- Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, et al. (Eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2014/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/), based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.11.026.
- Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CA. Increasing burden of melanoma in the United States. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1666-74, <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2008.423>.
- Tejera-Vaquero A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España: revisión sistemática y metaanálisis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:318-28, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.12.008>.
- Tsai S, Balch C, Lange J. Epidemiology and treatment of melanoma in elderly patients. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7:148-52, <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.1>.
- Garcovich S, Colloca G, Sollena P, Andrea B, Balducci L, Cho WC, et al. Skin cancer epidemics in the elderly as an emerging issue in geriatric oncology. *Aging Dis*. 2017;8:643, <http://dx.doi.org/10.14336/AD.2017.0503>.
- Instituto de Salud Carlos III. Servicio interactivo de información epidemiológica (Ariadna) [consultado 26 Jun 2018]. Disponible en: <http://ariadna.cne.isciii.es>.
- Tejera-Vaquero A. Incidence and mortality of skin cancer in Spain. *Piel*. 2018;33:341-3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.piel.2017.09.004>.
- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Program Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute [Internet]. Melanoma of the skin - Cancer Stat Fact [consultado 16 Sept 2018]. doi: 10.1083/jcb.144.6.1219.
- Weiss SA, Han J, Darvishian F, Tchack J, Han SW, Malecek K, et al. Impact of aging on host immune response and survival in melanoma: An analysis of 3 patient cohorts. *J Transl Med*. 2016;14, <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-016-1026-2>.
- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Coit DG, Atkins MB, et al. Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:3961-8, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-013-3100-9>.
- Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Metzler G, Moehle M, et al. Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 2008;112:1795-804, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23359>.
- Lasithiotakis KG, Petrakis IE, Garbe C. Cutaneous melanoma in the elderly: Epidemiology, prognosis and treatment. *Melanoma Res*. 2010;20:1, <http://dx.doi.org/10.1097/CMR.0b013e328335a8dd>.
- Kemeny MM, Busch E, Stewart AK, Menck HR. Superior survival of young women with malignant melanoma. *Am J Surg*. 1998;175:437-45, [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610\(98\)00070-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610(98)00070-1).
- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, 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, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.16.3622.200119>.
- Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Scolyer RA, Watson GF, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: An analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer*. 2003;97:1488-98, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.11196>.
- Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Garbe C. Prognostic factors of thin cutaneous melanoma: An analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological society. *J Clin Oncol*. 2004;22:3660-7, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.03.074>.
- Lindholm C, Andersson R, Dufmats M, Hansson J, Ingvar C, Moller T, et al. Invasive cutaneous malignant melanoma in Sweden, 1990-1999: A prospective, population-based study of survival and prognostic factors. *Cancer*. 2004;101:2067-78, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.20602>.
- Caracò C, Marone U, Celentano E, Botti G, Mozzillo N. Impact of false-negative sentinel lymph node biopsy on survival in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2662-7, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-007-9433-5>.
- Reyes-Ortiz CA, Goodwin JS, Freeman JL, Kuo YF. Socioeconomic status and survival in older patients with melanoma. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:1758-64, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00943.x>.
- Downing A, Newton-Bishop JA, Forman D. Recent trends in cutaneous malignant melanoma in the Yorkshire region of England; incidence, mortality and survival in relation to stage of disease, 1993-2003. *Br J Cancer*. 2006;95:91-5, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6603216>.
- De Vries E, Nijsten TEC, Visser O, Bastiaannet E, van Hattem S, Janssen-Heijnen ML, et al. Superior survival of females among 10 538 Dutch melanoma patients is independent of Breslow thickness, histologic type and tumor site. *Ann Oncol*. 2008;19:583-9, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdm498>.
- Chao C, Martin RCG, Ross MI, Reintgen DS, Edwards MJ, Noyes RD, et al. Correlation between prognostic factors and increasing age in melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:259-64, <http://dx.doi.org/10.1245/ASO.2004.04.015>.
- Paek SC, Griffith KA, Johnson TM, Sondak VK, Wong SL, Chang AE, et al. The impact of factors beyond breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer*. 2007;109:100-8, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.22382>.
- Muller MGS, van Leeuwen PAM, de Lange-de Klerk ESM, van Diest PJ, Pijpers R, Ferwerda CC, et al. The sentinel lymph node status is an important factor for predicting clinical outcome in patients with stage II or III cutaneous melanoma. *Cancer*. 2001;91:2401-8, [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(20010615\)91:12<2401AID-CNCR1274>3.0.CO;2-I](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(20010615)91:12<2401AID-CNCR1274>3.0.CO;2-I).
- Sondak VK, Taylor JM, Sabel MS. Mitotic rate and younger age are predictors of sentinel lymph node positivity: lessons learned

- from the generation of a probabilistic model. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:247–58.
28. Tejera-Vaquerizo A, Martín-Cuevas P, Gallego E, Herrera-Acosta E, Traves V, Herrera-Ceballos E, et al. Factores predictivos del estado del ganglio centinela en el melanoma cutáneo: análisis mediante un árbol de clasificación y regresión. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106:208–18, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2014.10.012>.
  29. Conway WC, Faries MB, Nicholl MB, Terando AM, Glass EC, Sim, et al. Age-related lymphatic dysfunction in melanoma patients. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:1548–52, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-009-0420-x>.
  30. Balch CM, Thompson JF, Gershenwald JE, Soong SJ, Ding S, McMasters KM, et al. Age as a predictor of sentinel node metastasis among patients with localized melanoma: An inverse correlation of melanoma mortality and incidence of sentinel node metastasis among young and old patients. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:1075–81, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-013-3464-x>.
  31. Sunderkötter C, Kalden H, Luger TA. Aging and the skin immune system. *Arch Dermatol*. 1997;10:1256–62, <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.1997.03890460078009>.
  32. Fulop T, Kotb R, Fortin CF, Pawelec G, de Angelis F, Larbi A. Potential role of immunosenescence in cancer development. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1197:158–65, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05370.x>.
  33. Hegde UP, Chakraborty N, Mukherji B, Grant Kels JM. Metastatic melanoma in the older patient: Immunologic insights and treatment outcomes. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2011;11:185–93, <http://dx.doi.org/10.1586/erp.11.14>.
  34. Chamberlain AJ, Fritsch L, Giles GG, Dowling JP, Kelly JW. Nodular type and older age as the most significant associations of thick melanoma in Victoria, Australia. *Arch Dermatol*. 2002;138:609–14, <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.138.5.609>.
  35. Rees MJ, Liao H, Spillane J, Speakman D, McCormac C, Donahoe S, et al. Melanoma in the very elderly, management in patients 85 years of age and over. *J Geriatr Oncol*. 2018;9:488–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2018.01.001>.
  36. Tejera-Vaquerizo A, Barrera-Vigo MV, López-Navarro N, Herrera-Ceballos E. Growth rate as a prognostic factor in localized invasive cutaneous melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:147–54, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03367.x>.
  37. Martorell-Calatayud A, Nagore E, Botella-Estrada R, Scherrer D, Requena C, Serra-Guilén C, et al. Defining fast-growing melanomas: Reappraisal of epidemiological, clinical, and histological features. *Melanoma Res*. 2011;21:131–8, <http://dx.doi.org/10.1097/CMR.0b013e328342f312>.
  38. Liu W, Dowling JP, Murray WK, McArthur GA, Thompson JF, Wolfe R, et al. Rate of growth in melanomas: Characteristics and associations of rapidly growing melanomas. *Arch Dermatol*. 2006;142:1551–8, <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.142.12.1551>.
  39. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: Revisiting the ABCD criteria. *J Am Med Assoc*. 2004;292:2771–6, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.22.2771>.
  40. Menzies SW, Moloney FJ, Byth K, Avramidis M, Argenziano G, Zalaudek I, et al. Dermoscopic evaluation of nodular melanoma. *JAMA Dermatology*. 2013;149:699–709, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.2466>.
  41. Pizzichetta MA, Talamini R, Stanganelli I, Puddu P, Bono R, Argenziano G, et al. Amelanotic/hypomelanotic melanoma: Clinical and dermoscopic features. *Br J Dermatol*. 2004;150:1117–24, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.05928.x>.
  42. Tejera-Vaquerizo A, Arias-Santiago S, Nagore E, Martín-Cuevas P, Orgaz-Molina J, Traves V, et al. Defining the dermoscopic characteristics of fast-growing cutaneous melanomas. *Melanoma Res*. 2014;25:269–72, <http://dx.doi.org/10.1097/CMR.000000000000157>.
  43. Samaniego E, Redondo P. Lentigo maligno. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104:757–75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2012.05.006>.
  44. Todorovic-Zivkovic D, Argenziano G, Lallas A, Thomas L, Ignjatovic A, Rabinovitz H, et al. Age, gender, and topography influence the clinical and dermoscopic appearance of lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:801–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.01.030>.
  45. Martín-Gorgojo A, Requena C, Garcia-Casado Z, Traves V, Kumar R, Nagore E. Dysplastic vs. common naevus-associated vs. de novo melanomas: An observational retrospective study of 1,021 patients. *Acta Derm Venereol*. 2018;98:556–62, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-2908>.
  46. Ibfelt EH, Steding-Jessen M, Dalton SO, Lundstrøm SL, Osler M, Hölmich LR. Influence of socioeconomic factors and region of residence on cancer stage of malignant melanoma: A Danish nationwide population-based study. *Clin Epidemiol*. 2018;10:799–807, <http://dx.doi.org/10.2147/CLEP.S517603>.
  47. Sharon CE, Sinnamon AJ, Ming ME, Chu EY, Fraker DL, Karakousis GC. Association of marital status with T stage at presentation and management of early-stage melanoma. *JAMA Dermatology*. 2018;154:574–80, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.0233>.
  48. Pollitt RA, Swetter SM, Johnson TM, Patil P, Geller AC. Examining the pathways linking lower socioeconomic status and advanced melanoma. *Cancer*. 2012;118:4004–13, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.26706>.
  49. Aitken JF, Janda M, Lowe JB, Firman DW, Lowe JB, Youl PH, et al. Prevalence of whole-body skin self-examination in a population at high risk for skin cancer (Australia). *Cancer Causes Control*. 2004;15:453–63, <http://dx.doi.org/10.1023/B:CACO.0000036451.39128.f6>.
  50. Geller AC, Sober AJ, Zhang Z, Brooks DR, Miller DR, Halpern A, et al. Strategies for improving melanoma education and screening for men age  $\geq$  50 years: Findings from the American Academy of Dermatology National Skin Cancer Screening Program. *Cancer*. 2002;95:1554–61, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.10855>.
  51. Swetter SM, Pollitt RA, Johnson TM, Brooks DR, Geller AC. Behavioral determinants of successful early melanoma detection: Role of self and physician skin examination. *Cancer*. 2012;118:3725–34, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.26707>.
  52. Richard MA, Grob JJ, Avril MF, Delaunay M, Gouvernet J, Wolkenstein P, et al. Delays in diagnosis and melanoma prognosis (I): The role of patients. *Int J Cancer*. 2000;89:271–9, [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0215\(20000520\)89<271::AID-IJC10>3.0.CO;2-7](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0215(20000520)89<271::AID-IJC10>3.0.CO;2-7).
  53. Xie C, Pan Y, McLean C, Mar V, Wolfe R, Kelly JW. Scalp melanoma: Distinctive high risk clinical and histological features. *Australas J Dermatol*. 2017;58:181–8, <http://dx.doi.org/10.1111/ajd.12437>.
  54. Youl PH, Baade PD, Parekh S, English D, Elwood M, Aitken JF. Association between melanoma thickness, clinical skin examination and socioeconomic status: Results of a large population-based study. *Int J Cancer*. 2011;128:2158–65, <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.25540>.
  55. Zhao CL, Chen H, He SH, Dai YC. *Radulotubus resupinatus* gen. et sp. nov. with a poroid hymenophore in Pterulaceae (Agaricales Basidiomycota). *Nov Hedwigia*. 2016;103(1-2):265–78, [http://dx.doi.org/10.1127/nova\\_hedwigia/2016/0350](http://dx.doi.org/10.1127/nova_hedwigia/2016/0350).
  56. Testori A, Stanganelli I, della Grazia L, Mahadavan L. Diagnosis of melanoma in the elderly and surgical implica-



- tions. *Surg Oncol.* 2004;13:211–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2004.09.002>.
57. Marks R, Jolley D, McCormack C, Dorevitch AP. Who removes pigmented skin lesions? *J Am Acad Dermatol.* 1997;36(5 1):721–6, [http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(97\)80324-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(97)80324-6).
  58. Xu X, Elder DE. A practical approach to selected problematic melanocytic lesions. *Am J Clin Pathol.* 2004;121 Suppl:S3–32, <http://dx.doi.org/10.1309/YP99JBAUDXVEPVP>.
  59. Ciocan D, Barbe C, Aubin F, Granel-Brocard F, Lipsker D, Velten M, et al. Distinctive features of melanoma and its management in elderly patients: A population-based study in France. *JAMA Dermatology.* 2013;149:1150–7, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.706>.
  60. Macdonald JB, Dueck AC, Gray RJ, Wasif N, Swanson DL. Malignant melanoma in the elderly: Different regional disease and poorer prognosis. *J Cancer.* 2011;2:538–43, <http://dx.doi.org/10.7150/jca.2.538>.
  61. Golger A, Young DS, Ghazarian D, Neligan PC. Epidemiological features and prognostic factors of cutaneous head and neck melanoma: A population-based study. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2007;133:442–7, <http://dx.doi.org/10.1001/archotol.133.5.442>.
  62. Cormier JN, Xing Y, Ding M, Lee JE, Mansfield PF, Gershenwald JE, et al. Population-based assessment of surgical treatment trends for patients with melanoma in the era of sentinel lymph node biopsy. *J Clin Oncol.* 2005;23:6054–62, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.21.360>.
  63. Grange F, Vitry F, Granel-Brocard F, Lipsker D, Aubin F, Hédelin G, et al. Variations in management of stage I to stage III cutaneous melanoma: A population-based study of clinical practices in France. *Arch Dermatol.* 2008;144:629–36, <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.144.5.629>.
  64. Sabel MS, Kozminski D, Griffith K, Chang AE, Johnson TM, Wong S. Sentinel lymph node biopsy use among melanoma patients 75 years of age and older. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:2112–9, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-015-4539-7>.
  65. Lange JR, Bilimoria KY, Balch CM. Health care system and socioeconomic factors associated with variance in use of sentinel lymph node biopsy for melanoma in the United States. *J Clin Oncol.* 2009;27:1857–63, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.18.7567>.
  66. Moreno-Ramírez D, Tejera-Vaquero A, Mendonça FI, Ojedavila T, Ferrándiz L. Making decisions on sentinel lymph node biopsy for malignant melanoma: Prioritization of determinants using a decision tree. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2017;31:e247–9, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.14019>.
  67. Testori A, Soteldo J, Sances D, Mahadavan L. Cutaneous melanoma in the elderly. *Melanoma Res.* 2009;19:125–34, <http://dx.doi.org/10.1097/CMR.0b013e328329fe95>.
  68. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: Accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg.* 2005;242:302–13, doi 10.1097/01.sla.0000181092.50141.fa.
  69. Koskivuo I, Hernberg M, Vihinen P, Virolainen S, Talve L, Seppänen M, et al. Sentinel lymph node biopsy and survival in elderly patients with cutaneous melanoma. *Br J Surg.* 2011;98:1400–7, <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.7565>.
  70. Shah DR, Yang AD, Mavarakis E, Martinez SR. Age-related disparities in use of completion lymphadenectomy for melanoma sentinel lymph node metastasis. *J Surg Res.* 2013;185:240–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2013.05.090>.
  71. Bilimoria KY, Balch CM, Bentrem DJ, Talamonti MS, Ko CY, Lange JR, et al. Complete lymph node dissection for sentinel node-positive melanoma: Assessment of practice patterns in the United States. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:1566–76, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-008-9885-2>.
  72. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med.* 2017;376:2211–22, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1613210>.
  73. Smith HG, Wilkinson MJ, Smith MJF, Strauss DC, Hayes AJ. The effect of age on outcomes after isolated limb perfusion for advanced extremity malignancies. *Eur J Cancer.* 2018;100:46–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2018.04.014>.
  74. Kroon HM, Coventry BJ, Giles MH, Henderson MA, Speakman D, Wall M, et al. Safety and efficacy of isolated limb infusion chemotherapy for advanced locoregional melanoma in elderly patients: An Australian multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:3245–51, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-017-6046-5>.
  75. Noorda EM, Vrouenraets BC, Nieweg OE, van Geel AN, Eggermont AMM, Kroon BBR. Safety and efficacy of isolated limb perfusion in elderly melanoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:968–74, <http://dx.doi.org/10.1245/ASO.2002.05.011>.
  76. Madu MF, Deken MM, van der Hage JA, Jóźwiak K, Wouters MWJM, van Akkooi ACJ. Isolated limb perfusion for melanoma is safe and effective in elderly patients. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:1997–2005, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-017-5803-9>.
  77. Orloff M. Melanoma immunotherapy in the elderly. *Curr Oncol Rep.* 2018;20:1–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s11912-018-0656-3>.
  78. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen MLG, Extermann M, et al. International society of geriatric oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:2595–603, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8347>.
  79. Liu W, Kelly JW, Trivett M, Murray WK, Dowling JP, Wolfe R, et al. Distinct clinical and pathological features are associated with the BRAF1799A(V600E) mutation in primary melanoma. *J Invest Dermatol.* 2007;127:900–5, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jid.5700632>.
  80. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF, et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18:3242–9, <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0052>.
  81. Scher KS, Hurria A, Hope C. Under-representation of older adults in cancer registration trials: Known problem, little progress. *J Clin Oncol.* 2012;30:2036–8.
  82. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372:30–9, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1412690>.
  83. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371:1867–76, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1408868>.
  84. Larkin J, del Vecchio M, Ascierto PA, Krajsova I, Schachter J, Neyns B, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600mutated metastatic melanoma: An open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol.* 2014;15:436–44, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70051-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70051-8).
  85. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Jeffrey W, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364:2517–26, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1104621>.
  86. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372:320–30, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1412082>.

87. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372:2006–17, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1414428>.
88. Betof AS, Nipp RD, Giobbie Hurder A, Johnpulle RAN, Rubin K, Rubinstein SM, et al. Impact of age on outcomes with immunotherapy for patients with melanoma. *Onco-logist*. 2017;22:963–71, <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0450>.
89. Perier-Muzet M, Gatt E, Péron J, Falandry C, Amini-Adlé M, Thomas L, et al. Association of immunotherapy with overall survival in elderly patients with melanoma. *JAMA Dermatology*. 2018;154:82–7, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.4584>.
90. Kugel CH, Douglass SM, Webster MR, Kaur A, Liu Q, Yin X, et al. Age correlates with response to anti-PD1 reflecting age-related differences in intratumoral effector and regulatory T-cell populations. *Clin Cancer Res*. 2018;24:1–11, <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1116>.
91. Hurez V, Padrón A, Svatek RS, Curiel TJ. Considerations for successful cancer immunotherapy in aged hosts. *Exp Gerontol*. 2018;107:27–36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2017.10.002>.
92. Fleming NH, Tian J, Vega-Saenz De Miera E, Gold H, Darvishian F, Pavlick AC, et al. Impact of age on the management of primary melanoma patients. *Oncol*. 2013;85:173–81, <http://dx.doi.org/10.1159/000351499>.
93. Bastiaannet E, Battisti N, Loh KP, de Glas N, Soto-Perez-de-Celis E, Baldini C et al. Immunotherapy and targeted therapies in older patients with advanced melanoma. Young International Society of Geriatric Oncology review paper. *J Geriatr Oncol*. 2018 (Epub ahead of print).