

Revisiones

Formación continuada

Melanoma maligno cutáneo. Un tumor cada vez más frecuente

José M.^a Carbonero Malberti, Antonio Montis Suau, Francisca Salvá Ramonell

Introducción

El melanoma maligno cutáneo (M.M.C.) es un cáncer derivado de los melanocitos de la epidermis o de los melanocitos de un nevus.

El MMC es una enfermedad cada vez más frecuente. En la década anterior la incidencia de melanoma se ha incrementado más que la de cualquier otra neoplasia, exceptuando el cáncer de pulmón en las mujeres. Tanto es así, que en el registro de tumores malignos de los Estados Unidos ocupa el tercer lugar, precedido únicamente por el cáncer de pulmón y el conjunto mama/cérvix.^{1, 2, 3}

LA FRECUENCIA DEL MELANOMA
MALIGNO CUTÁNEO HA
AUMENTADO
ESPECTACULARMENTE EN LOS
ÚLTIMOS AÑOS

La causa de este incremento no es única ni está absolutamente establecida, pero tiene relación con la moda de tomar el sol,^{4, 5} la mayor cantidad de radiación ultravioleta B sobre la superficie de la tierra⁶ y la detección precoz del MMC.⁷

LA IRRADIACIÓN SOLAR JUEGA UN
IMPORTANTE PAPEL EN EL
AUMENTO DE LA INCIDENCIA DE
MMC

Afortunadamente, existe un mayor nivel de sensibilidad en la población hacia el cáncer cutáneo y la mayor parte de MMC se diagnostican en estadios incipientes, curables con cirugía conservadora.⁷

Aunque muchos de los MMC, ya sean de nueva aparición o implantados sobre nevus preexistentes, son diagnosticables por sus signos clínicos, es obligado, ante la presencia de lesiones sospechosas, realizar lo antes posible biopsia para confirmación histológica y evaluación del microestadio, de gran valor pronóstico y terapéutico.

En este sentido, es importante realizar por parte del médico general una exploración meticulosa cutánea a todos los enfermos que acuden a consulta, sobre todo de las zonas difíciles de autoobservar (espalda, nuca, zona posterior de extremidades).

LAS LESIONES SOSPECHOSAS SE
DEBEN BIOPSIAR SIEMPRE, LA
EXPLORACIÓN RUTINARIA DEBE
INCLUIR OBSERVACIÓN
METICULOSA DE LAS ZONAS
CUTÁNEAS POCO VISIBLES

Junto a otros tumores, como el coriocarcinoma o el carcinoma renal, la evolución del MMC se ha considerado hasta hace poco tiempo como difícilmente predecible. En estos últimos años, la correlación multifactorial de datos clínicos y morfológicos, realizada en grandes series, ha supuesto un importante avance en la posi-

bilidad de predicción pronóstica, sobre todo de tumores pequeños y localizados.⁸

Clínica

La población de alto riesgo queda perfilada sobre todo por personas de piel muy blanca y delicada, con facilidad para producirse quemaduras solares incluso con exposiciones breves, de cabello rojizo o rubio, y ojos azules.^{9, 10, 11}

También se incluyen los que presentan en su piel veinte o más nevos.^{12, 13}

El MMC aparece principalmente entre los 20-60 años. Es muy raro antes de la pubertad.¹⁴

Los enfermos con MMC tienen mayor posibilidad que la población general de desarrollar un segundo primario.¹⁵ También debe incluirse en el grupo de riesgo a todos los enfermos con nevos displásicos^{16, 17} y a los familiares de los pacientes con melanoma de tipo familiar.¹⁸

LAS PERSONAS DE PIEL CLARA, RUBIOS Y CON PROPENSIÓN A LAS QUEMADURAS SOLARES TIENEN MAYOR POSIBILIDAD DE DESARROLLAR MMC

Aparecen en cualquier parte del cuerpo, aunque son más frecuentes en extremidades inferiores en mujeres y en tronco en hombres.¹⁹

Los aspectos clínicos característicos del MMC son: Variación de la coloración habitual; superficie irregularmente elevada; bordes irregulares y dentados; ulceración epidérmica. De todas formas pueden presentar una gran variedad de formas clínicas, incluso confundiendo en ocasiones con otras entidades, como carcinoma basaloide pigmentado, queratosis seborreica o angiomas, aunque su característica peculiar y distintiva suele ser los cambios de aspecto.^{20, 21}

Además, pueden implantarse sobre nevos melánicos preexistentes, siendo precisamente los cambios de tamaño, configuración, o color de los mismos lo que nos

debe alertar sobre la posibilidad de transformación.¹²

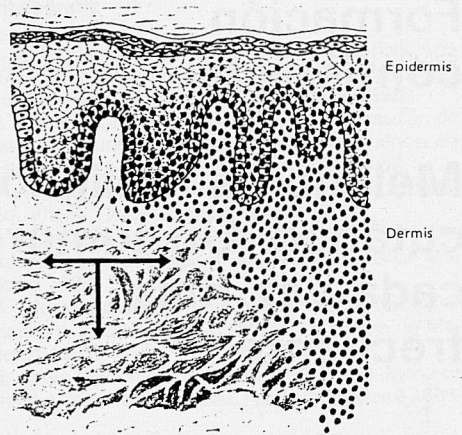


Figura 1

LA CARACTERÍSTICA CLÍNICA DISTINTIVA DE LOS MMC ES EL CAMBIO DE ASPECTO DE LA LESIÓN

Se distinguen, atendiendo a su patrón de crecimiento, que puede ser radial (horizontal) o en profundidad (vertical) (ver figura 1) cuatro tipos de MMC: Melanoma de extensión superficial (MES); Melanoma nodular (MN); Melanoma léntigo maligno (MLM); Melanoma acral lentiginoso (MAL).^{22, 23}

Algunos melanomas, sin embargo, presentan características combinadas de varios tipos y por tanto se consideran como no clasificables constituyendo un quinto tipo.²³

El Melanoma de extensión superficial (MES) aparece en adultos jóvenes, alrededor de los 40 años, tiene preferencia por el tronco y las extremidades. Es el tipo más frecuente (aprox. 70% de todos los casos) y suele implantarse en un nevus preexistente. Su aspecto clínico característico es el de una zona oscura en forma de cordón dentro de un nevus melánico, con frecuentes áreas de regresión, denominadas amelanóticas. Inicialmente su cre-

cimiento suele ser únicamente radial, dando una lesión plana, con superficie irregular y asimétrica. Cuando el tumor progresa y existe crecimiento en profundidad la lesión suele tornarse brillante, siendo en este estadio típicas las muescas, y ulceración superficial.

El melanoma nodular (MN), segundo tipo en frecuencia (15% a 30%) es más agresivo que el superficial ya que crece verticalmente de entrada. Puede aparecer a cualquier edad, localizado preferentemente en tronco y cuello y es más común en hombres que en mujeres, a diferencia del superficial. Clínicamente se presenta como un nódulo marrón rojizo, bien delimitado y no muy pigmentado sobre piel normal o sobre lesión pigmentaria previa. El nódulo crece con rapidez y se ulcera y sangra.

El Melanoma léntigo maligno (MLM) constituye un pequeño porcentaje del total (entre el 4% y 10%) y tiene escasa capacidad para metastatizar. Es un tumor de la tercera edad, llamado también melanosis precancerosa de Dubreuilh. Clínicamente aparecen como placas con diversas tonalidades de marrón negro o blancoazules, los bordes son irregulares y difusos. El 90% de estos tumores se localizan en la cara y crecen radialmente muy despacio y sólo muy ocasionalmente progresan en profundidad, lo que explica su escasa agresividad.

El Melanoma acral lentiginoso (MAL) se localiza en las palmas de las manos, plantas de los pies y en el lecho subungueal. Únicamente de un 2% a un 8% de melanomas son de este tipo, aunque muchos de ellos aparecen en personas de piel oscura, generalmente de edad avanzada. Su localización preferentemente es planta de los pies y clínicamente suelen ser manchas grandes, de aproximadamente 3 cm. de diámetro, con rápido crecimiento radial (horizontal), planas, parecidas a las lesiones de léntigo maligno, con composición variada de colores, aunque su agresividad biológica es mucho mayor que la de aquellos.

EL MELANOMA DE EXTENSIÓN SUPERFICIAL (MES) ES EL MÁS FRECUENTE; EL NODULAR (MN) EL MÁS AGRESIVO; EL LÉNTIGO MALIGNO (MLM) ES DE EVOLUCIÓN MUY LENTA Y PROPIO DE PERSONAS DE EDAD, Y EL MELANOMA ACRAL LENTIGINOSO (MAL) APARECE EN PERSONAS DE PIEL OSCURA, EN PLANTAS, PALMAS Y LECHO SUBUNGUEAL

Morfología

Los subtipos descritos clínicamente, corresponden a un aspecto macroscópico plano, elevado o polipoide. Este último se suele subclasificar en pediculado y sessil.^{24, 25} Es importante observar macroscópicamente si el tumor está ulcerado o no, lesión que aparece con mayor frecuencia en los polipoides, ya que como se verá tiene importancia pronóstica.^{26, 27} También se deben tener en cuenta las posibles zonas de regresión tumoral.²⁸

De acuerdo con la teoría unificadora de Ackerman²⁹ los MMC se originan siempre a partir de la transformación maligna de melanocitos epidérmicos de la capa basal y parabasal. El crecimiento es un principio intraepitelial hacia el estrato córneo, representando fases iniciales de la enfermedad. Con posterioridad nidos tumorales rompen la basal iniciando la invasión dérmica, lo que supone progreso hacia fases más avanzadas.

Los nidos tumorales, citológicamente suelen estar constituidos por células identificables como de tipo epiteliode, fusiforme, nevoide, globosas o gigantes, y en muchos tumores coexisten varios tipos. El grado de pleomorfismo celular (anaplasia o desdiferenciación) es variable, utilizando generalmente para medirlo una gradación de 1 a 4, siendo los grados más altos los de mayor pleomorfismo. Junto a ello es necesario en estos tumores cuantificar el número de mitosis, y comprobar la presencia de gránulos de melanina intracelu-

lar con tinciones específicas o de inmunohistoquímicas (S100; NSE).³⁰⁻³⁴

En general, los tumores de alto grado citológico de pleomorfismo, son los que tienen mayor número de mitosis y menos melanina, expresando con todo ello su desdiferenciación.

LOS MMC SON PLANOS, ELEVADOS O POLIPOIDES, PUEDEN ESTAR ULCERADOS Y LA FORMA DE LAS CÉLULAS QUE LO CONSTITUYEN ES MENOS IMPORTANTE QUE SU PLEOMORFISMO, NÚMERO DE MITOSIS Y PRESENCIA DE MELANINA

Otros datos que se deben tener en cuenta en el estudio microscópico de los MMC, es la existencia o no de invasión vascular, venosa o linfática, las zonas de desmoplasia (pseudofibrosis tumoral), la presencia y cuantía de respuesta inflamatoria peritumoral, y la posibilidad de nidos tumorales satélites en dermis reticular o tejido celular subcutáneo separados de la masa tumoral principal por tejido sano.^{33, 35-37}

Los aspectos microscópicos más importantes por su relevancia pronóstica son **el nivel de invasión y la profundidad máxima tumoral.**

El nivel de invasión, propuesto inicialmente por Mehnert y Heard,³⁸ y modificado posteriormente por Clark³⁹ es una medida indirecta del volumen tumoral.

Nivel de invasión	Presencia tumoral
L I	Sólo Epidermis
L II	Hasta Dermis papilar superior
L III	Hasta transición papilar reticular
L IV	Hasta Dermis reticular
L V	Hasta Tej. cel. subcutáneo

La evaluación del nivel es a menudo subjetiva, ya que la transición entre dermis papilar y reticular es difícil de apreciar en algunas zonas cutáneas, por lo que en ocasiones los niveles intermedios son

valorados de forma no homogénea por distintos patólogos.⁴⁰

Por ello, se debe añadir a la información sobre el nivel de invasión la propundidad total del tumor medida en milímetros, como propuso Breslow,⁴¹ desde la zona más alta de la capa granular hasta la zona de mayor penetración.

Profundidad tumoral	mm.
(a)	Menor de 0,75 mm.
(b)	0,76-1,5 mm.
(c)	1,5-4 mm.
(d)	Mayor 4 mm.

La profundidad tumoral es el mejor indicador pronóstico de los MMC localizados. Tiene la ventaja sobre el nivel de eliminar los problemas de la zona papilar/reticular, y clasifica mejor los tumores intraepidérmicos, que ocasionalmente son de espesor considerable.⁴²⁻⁴⁴ Es importante sin embargo, para que la lectura sea correcta, que el corte tumoral sea vertical, ya que los cortes tangenciales incrementan de forma exponencial la profundidad medida.⁴⁵

Los tres estadios de clasificación utilizados clásicamente para MMC,^{46, 47} (I: M. localizado; II: M. con metástasis regionales; III: M. con metástasis a distancia) han sido sustituidos recientemente por la American Joint Committee on Cancer (AJC) por una nueva clasificación que desarrolla sistemas homogéneos de estadio.⁴⁸

Estadio	Criterio
I A	Mel. localizado 0,75 mm. o L II (T1N0M0)
I B	Mel. localizado 0,76 mm. - 1,5 mm. o LIII (T2N0M0)
II A	Mel. localizado 1,5 mm. - 4 mm. o LIV (T3N0M0)
II B	Mel. localizado 4 mm. o LV (T4N0M0)
III	Metástasis ganglionares limitadas a 1 ganglio regional (T, N1M0)
IV	Metástasis ganglionares avanzadas (T,N2M0) o Metástasis a distancia (T, N, M1 o M2)

Pronóstico

La supervivencia de enfermos con melanoma depende del estadio de los mismos en el momento del diagnóstico, así como del tipo de tratamiento que se realice. Especial interés que tiene la evaluación pronóstica de los MMC clínicamente localizados (AJC Estadio I y II) ya que sus variables clínicas y morfológicas tienen significación tanto en la predicción de supervivencia como en la posibilidad de aparición de metástasis.⁴⁹

Clínicamente, son de mejor pronóstico los MMC localizados en las extremidades que los del tronco o cuello;^{43, 50} los de histotipo MLM, sobre los MES y sobre todo los MN.^{51, 52} Las mujeres tienen más posibilidades de supervivencia que los hombres, probablemente debido a la preferente localización en extremidades.^{53, 54} A partir de la 4.ª década se observa un porcentaje progresivamente elevado de MMC de mayor profundidad (Estadio II) por lo que los enfermos de edad avanzada pueden presentar en el momento del diagnóstico una situación en cuanto a pronóstico más adversa que los adultos jóvenes.^{54, 55}

De todas formas los factores pronósticos determinantes de los MMC localizados son los morfológicos. La profundidad tumoral, el nivel de invasión, la presencia o no de ulceración y el índice mitótico, son, y por este orden las variables que tienen mayor significación pronóstica.²⁴

Estudiadas grandes series y por distintos autores los porcentajes de supervivencia a 5 años de los MMC localizados de acuerdo con su nivel (Clark) y su profundidad (Breslow) son las siguientes: Ia: 98-94%; Ib: 80-78%; IIa: 65-59%; IIb: 36-30%.^{8, 41, 41, 56-58}

Otros aspectos patológicos, como el grado de diferenciación tumoral,⁴⁵ el tipo celular,⁵⁹ la cantidad de pigmento,⁶⁰ la presencia de zonas de desmoplasia y de regresión⁶¹ y la observación de respuesta inflamatoria peritumoral,³⁶ aunque citados por distintos autores como indicadores pronósticos, tienen un interés limitado ya que en grandes series y con

análisis de correlación multifactorial su significación estadística es muy baja.²⁴

LOS FACTORES PRONÓSTICOS MAYORES DE LOS MMC LOCALIZADOS SON LA PROFUNDIDAD TUMORAL, EL NIVEL DE INVASIÓN, LA PRESENCIA O NO DE ULCERACIÓN, LA LOCALIZACIÓN Y EL NÚMERO DE MITOSIS POR CAMPO

Para tumores con afectación regional en ganglios linfáticos, el factor pronóstico más significativo es el número de ganglios metastatizados⁶²⁻⁶⁴ y la extensión del tumor de los mismos, es decir si respetan o no la cápsula ganglionar.⁶⁵

Tumores con un único ganglio metastatizado (AJC-Estadio III) tienen una supervivencia a 10 años del 40%, mientras que dos o más ganglios afectados suponen un pronóstico mucho peor, ya que sólo el 13% sobrevive 10 años. Otras variables significativas son la profundidad del tumor primitivo, la presencia en el mismo de ulceración y la edad.⁶⁶

EL PRONÓSTICO DE LOS MMC CON METÁSTASIS REGIONALES DEPENDE SOBRE TODO DEL NÚMERO DE GANGLIOS LINFÁTICOS AFECTADOS

Los MMC que presentan metástasis a distancia (AJC-Estadio IV), tienen un pronóstico adverso, sin práctica posibilidad de curación, dependiendo la supervivencia de el número de localizaciones metastáticas (una, dos, o tres y más); la duración en tiempo de remisión completa post-tratamiento (12 meses contra 12 meses); y el lugar de implante metastático (visceral o no visceral). Los criterios histológicos del MMC primitivo tienen poco valor en cuanto a pronóstico cuando se han desarrollado metástasis.^{67, 68}

LOS MMC DISEMINADOS TIENEN MAL PRONÓSTICO DEPENDIENDO LA SUPERVIVENCIA DEL NÚMERO Y LOCALIZACIÓN DE LAS METÁSTASIS

Las metástasis aparecen con mayor frecuencia en piel, tejido subcutáneo o ganglios linfáticos distantes (no regionales), seguidos de pulmón, cerebro, hígado, huesos.

MMC. Factores pronósticos mayores

A. MMC localizado

Espesor (Breslow)
Tipo de cirugía
Nivel (Clark)
Ulceración
Localización
Mitosis

B. MMC con metástasis regionales

N.º de ganglios + (1 o más)
Ulceración en primitivo
Espesor

C. MMC con metástasis a distancia

N.º de localización metastásicas
Duración de la remisión
Localización de las metástasis

Tratamiento

La detección precoz de MMC mejora sus posibilidades de curación ya que el único tratamiento eficaz es la cirugía, que se utiliza como gesto curativo en los MMC localizados, consiguiendo este propósito en la mayoría de los casos, sobre todo en los tumores de poco espesor (estadio I AJC).^{69, 70}

LA CIRUGÍA ES EL ÚNICO TRATAMIENTO EFICAZ DE LOS MMC Y RESULTA CURATIVA EN LOS DE POCO ESPESOR (MELANOMAS DELGADOS)

La sospecha clínica de MMC se debe comprobar en todos los casos con biopsia de la lesión, que nos debe informar del

diagnóstico y del espesor máximo de la lesión, ya que este parámetro además de ser el mejor indicador pronóstico nos orienta sobre el tipo de cirugía definitiva a realizar.⁷¹

Está contraindicado, por tanto realizar biopsia por cepillado o curetaje. No se debe practicar tampoco biopsia intraoperatoria, ya que aunque con ella se puede llegar en muchos casos al diagnóstico del tumor, no permite, en cambio, dar información segura sobre la profundidad máxima del mismo, aspecto fundamental para decidir el tipo de cirugía definitiva. Las técnicas adecuadas son exéresis completa del tumor (biopsia excisional) para tumores pequeños y de localización poco comprometida, p.e. la espalda, o bien biopsia intratumoral (biopsia incisional) con punch de 0,6 mm., para tumores grandes situados en zonas que desaconsejan técnica o estéticamente la excisión.

En estudios amplios realizados estos últimos años se ha demostrado que el punch biopsia intratumoral no ensombrece el pronóstico y resulta un método muy adecuado ya que es técnicamente sencillo, con pocas molestias para el enfermo y se obtiene tejido suficiente para diagnóstico y valoración del espesor.⁷²

LA BIOPSIA, PREVIA AL TRATAMIENTO DEFINITIVO, PUEDE SER EXCISIONAL (EXÉRESIS DEL TUMOR) O INCISIONAL (PUNCH INTRATUMORAL) DEPENDIENDO DEL TAMAÑO Y LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

El tipo de cirugía definitiva, viene dado por el espesor del MMC. Para MMC delgados, con espesor menor de 0,76 mm. la excisión completa del tumor es suficiente, ya que no se han observado diferencias en la aparición de recidivas locales o en la supervivencia relacionadas con el tamaño de los márgenes de resección.⁷³⁻⁷⁵ A pesar de que este es un hecho que parece probado, muchos cirujanos prefieren realizar exéresis incluyendo amplios márgenes de seguridad (de hasta 3 cm.), independien-

temente del espesor del MMC.⁷⁶ Para MMC más gruesos (espesor a 0,76 mm.), los márgenes de resección deben practicarse a distancia (de 1 a 3 cm.) del límite periférico tumoral, y aunque hay distintos criterios según autores, parece lógico a partir de los resultados del primer estudio randomizado incluyendo márgenes quirúrgicos para MMC con espesor menor a 2 mm., publicado recientemente por el Melanoma Group de la OMS, utilizar márgenes de 1 cm. para MMC con espesor igual o menor de 1 mm., y de 3 cm. para tumores de espesor mayor.⁷⁷

LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS DE SEGURIDAD EN CIRUGÍA DEFINITIVA DE MMC LOCALIZADOS DEBEN VARIAR DE ACUERDO CON EL ESPESOR DEL TUMOR. LA EXÉRESIS COMPLETA PARA MMC DELGADOS (0,76 MM.) ES SUFICIENTE, Y PARA TUMORES MÁS GRUESOS LOS MÁRGENES DE RESECCIÓN SE AMPLIAN DE 1 A 3 CM.

En cuanto a la profundidad de la pieza quirúrgica, los autores coinciden en extirpar el tejido celular subcutáneo y respetar la aponeurosis, excepto cuando se decide exéresis ganglionar regional complementaria.⁶⁹

La utilidad del vaciamiento ganglionar regional profiláctico o inmediato es objeto de controversia entre distintos grupos de investigación.^{78, 79}

El criterio que se utiliza generalmente para realizar o no dicho vaciamiento es el del espesor tumoral. Cuando el espesor del MMC es menor de 0,76 mm. todos los grupos coinciden en señalar como no necesario el vaciamiento ganglionar profiláctico.

Para tumores de grosor entre 0,76 mm. y 1,5 mm. existen discrepancias sobre la conveniencia de extirpar los ganglios regionales, ya que no se ha demostrado que dicha actitud terapéutica mejore el pronóstico. Por tanto para tumores de este espesor puede obviarse siempre y cuando

no existan ganglios palpables.

Cuando el grosor tumoral está por encima de 1,5 mm. se considera necesario el vaciamiento ganglionar profiláctico, aunque no se palpen ganglios. Estos ganglios no palpables presentan micrometástasis en un 20% de los casos.

Si el grosor del MMC supera los 4 mm. la mayoría de los grupos considera inútil el vaciamiento ganglionar por existir metástasis a distancia, aunque en muchas ocasiones todavía no sean detectables.⁸⁰

EL VACIAMIENTO GANGLIONAR REGIONAL PROFILÁCTICO NECESARIO PARA MMC LOCALIZADO DE MÁS DE 1,5 MM. DE ESPESOR O CUANDO EXISTEN GANGLIOS PALPABLES ES UNA MANIOBRA POCO ÚTIL PARA TUMORES DELGADOS (DE 0,76 MM.) Y PARA LOS MUY GRUESOS (DE 4 MM.)

Los MMC en estadio más avanzado (AJC III, AJC IV), con demostrada presencia de enfermedad regional o a distancia, requieren tratamiento combinado de cirugía, radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia, con estrategias individualizadas de acuerdo con el sitio y número de localizaciones metastásicas y con la experiencia en el manejo de agentes terapéuticos. Desgraciadamente, aunque se consiguen en muchos casos remisiones completas durante un tiempo, en pocas ocasiones se puede curar la enfermedad cuando existe extensión de la misma más allá de su lugar de origen, aunque el pronóstico es más favorable si únicamente se comprueba presencia tumoral en ganglios regionales.⁷⁰

Resumen

El melanoma maligno cutáneo (MMC) es un cáncer cada vez más frecuente. El aumento de incidencia es atribuible sobre todo a la irradiación solar y a su diagnóstico precoz. Las personas de piel clara con

propensión a las quemaduras solares tienen mayor posibilidad de desarrollar este tumor. Los distintos tipos clínicos tienen importancia en el pronóstico, aunque éste se debe basar sobre todo en el microestadio, o sea valoración del espesor tumoral con los niveles de Clark o preferentemente en milímetros. Un nuevo método de clasificación pronóstica, realizado por la American Joint Committee on Cancer de acuerdo con el estadio tumoral, favorece el estudio más homogéneo y completo de los MMC. El único tratamiento con intención curativa es el quirúrgico para tumores localizados. Existe controversia sobre el tipo de cirugía a realizar aunque la tendencia mayoritaria es a realizar métodos conservadores en tumores de poco espesor.

Bibliografía

1. Devesa SS, Silverman DT, Young JL jr. et al. Cancer incidence and mortality trends among Whites in the United States 1947-1984. *JNCI* 1987; 79: 701-770.
2. Roush GC, Schymurs M, Holford TR. Risk for cutaneous melanoma in recent connecticut birth cohorts. *Am. J. Public. Health* 1985; 75: 679-691.
3. Annual Cancer Statistics Review Including Cancer Trends: 1950-1985. Washington, DC Government Printing Office NIH publications 1987; 88: 2.789.
4. Editorial. Sunburn and melanoma. *Lancet* 1987; 1: 1.184.
5. Loggie BW, Eddy JA. Solar considerations in the development of cutaneous melanoma. En Yarbrow JW, Bronstein RS, Mastrangelo MJ, eds. *Seminars in Oncology: Melanoma*. Philadelphia, Grune-Stratton Inc., 1989; 494-499.
6. Scotto J, Cotton G, Urbach F, et al. Biologically effective ultraviolet radiation: Surface measurements in the United States 1974 to 1985, *Science* 1988; 239: 762-764.
7. Balch CM, Shaw HM, Soong SJ, et al. Changing trends in the clinical pathologic features of melanoma. En Balch CM, Milton GW, eds. *Cutaneous melanoma: clinical management and treatment results worldwide*. Philadelphia, JB Lippincott, 1985; 313.
8. McGovern VJ. The classification of melanoma and its relationship with prognosis, *Pathology* 1970; 2: 85-98.
9. Beral V, Evans S, Shaw H et al. Cutaneous factors related to the risk of malignant melanoma. *BR J. Dermatol.* 1983; 109: 165-172.
10. Holman CD, Armstrong BK, Heenan PJ. Relationship of cutaneous malignant melanoma to individual sunlight-exposure habits. *JNCI* 1986; 76: 403-414.
11. Holman CDS, Armstrong BK. Pigmentary traits, ethnic origin, benign nevi and family history as risk factors for cutaneous melanoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 1984; 72: 257-266.
12. Swerdlow AJ, English J, Mackie RM et al. Benign melanocytic nevi as a risk factor for malignant melanoma. *BR Med. J.* 1986; 292: 1.555-1.559.
13. Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chin SH. Number of melanocytic nevi as a major risk of malignant melanoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1987; 17: 459-468.
14. Bader JL, Strickman NA, Li FP, Green DM, Olstead PM. Childhood malignant melanoma. Incidence and etiology. *Am. J. Pediat. Hematol. Oncol.* 1985; 7: 341-345.
15. Scheibner A, Milton GW, McCarthy WH et al. Multiple primary melanoma: A review of 90 cases. *Aust J Dermatol* 1982; 23: 1-8.
16. Kraemer KH, Tucker M, Tarone R et al. Risk of cutaneous melanoma in dysplastic nevus syndrome types A y B. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 1.615-1.616.
17. Greene MH. Síndrome del nevus displásico: precursores de los melanomas cutáneos. En De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Avances en oncología* 1986. Barcelona, ESPAXS, 1987; 207-228.
18. Reynolds P, Austin D, Thomas J. Familial and occupational risks associated with malignant melanoma of the skin. *Am. J. Epidemiol.* 1982; 116: 570-575.
19. English DR, Heenan PJ, Holman CDJ et al. Melanoma in Western Australia 1975-76 to 1980-81: Trends in demographic and pathological characteristics. *Int. J. Cancer* 1986; 37: 209-215.
20. Mihm MC Jr, Fitzpatrick TB, Lane-Brown MM et al. Early detection of primary cutaneous malignant melanoma: A color atlas. *N. Engl. J. Med.* 1973; 289-989.
21. Sober AJ, Fitzpatrick TB, Mihm MC Jr, et al. Early recognition of cutaneous melanoma. *Jama* 1979; 242: 2.795-2.798.
22. Clark WH Jr, Elder DE, Van Horn M. The biological forms of malignant melanoma. *Hum pathol* 1986; 17: 438-440.
23. McGovern VJ, Cochran AJ, van der Esch EP et al. The classification of malignant melanoma, its histological reporting and registration: A revision of the 1972 Sydney classification. *Pathology* 1986; 18: 12-21.
24. Ronan SG, Han MC, Das Gupta JK. Histologic prognostic indicators in cutaneous malignant melanoma. En Yarbrow JW, Bronstein RS, Mastrangelo MJ, eds. *Seminars in oncology: Melanoma*. Philadelphia, Grune-Stratton Inc., 1989; 558-565.
25. Reed KM, Bronstein BR, Mihm MC Jr, Sober AJ. Prognosis for primary nodular melanoma is determined by primary tumor thickness. *Cancer* 1986; 57: 1.201-1.203.
26. Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Maddox WA. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer* 1980; 45: 3.012-3.017.
27. McGovern VJ, Shaw HM, Milton GW, McCarthy WH. Ulceration and prognosis in cutaneous malignant melanoma. *Histopathol.* 1982; 6: 399-407.

28. McGovern VJ, Shaw HM, Milton GW. Prognosis in patients with thin malignant melanoma: Influence of regression. *Histopathol.* 1983; 7: 673-680.
29. Ackerman AB. Malignant melanoma: a unifying concept. *Hum. Pathol.* 1980; 11: 591-597.
30. Lever WF, Schaumburg-Lever G. *Histopathology of the skin.* 6.th ed. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1983; 708-712.
31. Schmoekel C, Bockerlbrink A, Bockelbrink H et al. Low and high risk malignant melanoma. I. Evaluation of clinical and histological prognosticators in 585 cases. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1983; 19: 227-235.
32. McGovern VJ, Shaw HM, Milton GW et al. Cell type and pigment content as prognostic indicators in cutaneous malignant melanoma. En Ackerman AB, ed. *Pathology of malignant melanoma.* New York, Masson, 1981; 327.
33. Van der Esch EP, Cascinelli N, Preda F et al. Stage I melanoma of the skin: Evaluation of prognosis according to histological characteristics. *Cancer* 1981; 48: 1.669-1.673.
34. Rhode J, Dhillion AP. NSE and S100 as possible prognostic indicators in malignant melanoma. *Histopathol.* 1984; 8: 1.041-1.052.
35. From L, Hauna W, Kahn HS, Gruss J, Marks A, Bauml R. Origin of the desmoplasia in desmoplastic malignant melanoma. *Hum. Pathol.* 1983; 14: 1.072-1.080.
36. Mascaro JM, Molgo M, Cantel T et al. Plasma cells within the infiltrate of primary cutaneous malignant melanoma of the skin. *Am. J. Dermatopathol.* 1987; 9: 497-499.
37. Harrist TJ, Rigel DS, Day CK et al. Microscopic satellites are more highly associated with regional lymph node metastasis than is primary melanoma thickness. *Cancer* 1984; 53: 2.183-2.187.
38. Mehnert JH, Heard JL. Staging of malignant melanoma by depth of invasion: A proposed index to prognosis. *Am. J. Surg.* 1965; 110: 168-176.
39. Clark WH, From L, Bernardino EA et al. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *CA Research* 1969; 29: 705-726.
40. Larsen TE, Little JH, Orell SR et al. International pathologists congruence survey on quantitation of malignant melanoma. *Pathology* 1980; 12: 245-253.
41. Breslow A. Cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann. Surg.* 1970; 172: 902-908.
42. Balch CM, Murad TM, Soong SJ et al. A multifactorial analysis of melanoma. I. Prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. *Ann. Surg.* 1978; 188: 732-742.
43. Day CL, Sober AS, Kopf AW et al. A prognostic model for clinical stage I melanoma of the upper extremity: The importance of anatomical subsites in prediating recurrent disease. *Ann. Surg.* 1981; 193: 463-440.
44. Day CL, Sober AS, Kopf AW et al. A prognostic model for clinical stage I melanoma of the trunk: Location near the midline is not an independent risk factor for recurrent disease. *Am. J. Surg.* 1981; 142: 247-251.
45. Breslow A, Macht S. Evaluation of prognosis in stage I cutaneous melanoma. *Pl. Rec. Sug.* 1978; 61: 342-346.
46. McNeer G, Das Gupta TK. Prognosis in malignant melanoma. *Surgery* 1964; 56: 512-516.
47. Magnus K. Prognosis in malignant melanoma of the skin. Significance of stage of disease, anatomical site, sex, age and period of diagnosis. *Cancer* 1977; 40: 389-397.
48. Ketchan AS, Balch CM. Classification and staging systems. En Balch CM, Milton GW, eds. *Cutaneous melanoma: Clinical management and treatment results worldwide.* Philadelphia, JB Lippincott, 1985; 55.
49. Balch CM, Soong SJ, Shaw HM, et al. An analysis of prognostic factors in 4000 patients with cutaneous melanoma. En Balch CM, Milton GW, eds. *Cutaneous melanoma: Clinical management and treatment results worldwide.* Philadelphia, JB Lippincott, 1985; 321.
50. Day CL Jr, Sober AS, Kopf AW. A prognostic model for clinical stage I melanoma of the lower extremity: Location on foot as independent risk factor for recurrent disease. *Surgery* 1981; 89: 599-603.
51. Urist MM, Balch CM, Soong SJ et al. Head and neck melanoma in 536 clinical stage I patients: A prognostic factors analysis and results of surgical treatment. *Ann. Surg.* 1984; 200: 769-772.
52. McGovern VJ, Shaw HM, Milton GW et al. Is malignant melanoma arising in a Hutchinson's melanotic freckle a separate entity? *Histopathol.* 1980; 4: 235-239.
53. Shaw HM, McGovern VJ, Milton GW et al. Histologic features of tumors and the female superiority in survival from malignant melanoma. *Cancer* 1980; 45: 1.604-1.608.
54. Shaw HM, McGovern VJ, Milton GW, et al. Malignant melanoma: Influence of site of lesion and age of patient in the female superiority in survival. *Cancer* 1980; 46: 2.731-2.735.
55. Balch CM, Soong SJ, Milton GW et al. A comparison of prognostic factors and surgical results in 1786 patients with localized (stage I) melanoma treated in Alabama, USA, and New South Wales. *Australia. Ann. Surg.* 1982; 196: 677-684.
56. Eldh J, Boeryd B, Peterson LE. Prognostic factors in cutaneous malignant melanoma in stage I: A clinical morphological and multivariate analysis. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* 1978; 12: 243-255.
57. Blois MS, Sagebiel RW, Abarbanel RM et al. Malignant melanoma of the skin: The association of tumor depth and type, and patient sex, age and site with survival. *Cancer* 1983; 52: 1.330-1.341.
58. Wanebo HJ, Fortner JG, Woodruff J et al. Selection of the optimum surgical treatment of stage I melanoma by depth of microinvasion: Use of the combined microstage technique (Clark-Breslow). *Ann. Surg.* 1975; 182: 302-315.
59. Shaw HM, Balch CM, Soong SJ et al. Prognostic histopathological features in malignant melanoma. *Pathology* 1985; 17: 271-274.
60. Hacene K, Le Doussal V, Brunet M et al. Prognostic index for clinical stage I cutaneous malignant

melanoma. *Cancer Res* 1983; 43: 2.991-2.996.

61. Ronan SG, Eng AM, Briele HA et al. Thin malignant melanomas with regression and metastases. *Arch. Dermatol.* 1987; 123: 1.326-1.330.

62. Cohen MH, Ketcham AS, Feix EL et al. Prognostic factors in patients undergoing lymphadenectomy for malignant melanoma. *Ann. Surg.* 1977; 186: 635-642.

63. Day CL Jr, Sober AS, Lew RA et al. Malignant melanoma patients with positive node and relatively good prognosis: Microstaging retains prognostic significance in clinical stage I melanoma patients with metastases to regional node. *Cancer* 1981; 47: 955-962.

64. Callery C, Cochran AS, Roe DS. Factors prognostic for survival in patients with malignant melanoma spread to the regional lymph nodes. *Ann. Surg.* 1982; 196: 69.

65. Cascinelli N, Nava M, Vafolini M et al. Experience at the National Cancer Institute of Milan. In Balch CM, Milton GW, eds. *Cutaneous melanoma: Clinical management and treatment results worldwide*. Philadelphia, JB Lippincott 1985; 47.

66. Balch CM, Soong SJ, Muvad TM et al. A multifactorial analysis of melanoma: III Prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stage II). *Ann. Surg.* 1981; 193: 377-388.

67. Balch CM, Soong SJ, Murad TM et al. A multifactorial analysis of melanoma: IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). *J. Clin. Oncol.* 1983; 1: 126-134.

68. Presant CA, Bartolucci AA, Southeastern Cancer Study Group. Prognostic factors in metastatic malignant melanoma. The Southeastern Cancer Study Group experience. *Cancer* 1982; 49: 2.192-2.199.

69. Urist MM, Balch CM, Milton GW. Surgical management of the primary melanoma. In Balch CM, Milton GW, eds. *Cutaneous melanoma: Clinical ma-*

agement and treatment results worldwide. Philadelphia, JB Lippincott, 1985; 74.

70. Hill GJ, Hill HZ, Blumenreich M. Treatment of Melanoma. In Schwartz RA, ed. *Skin cancer. Recognition and management*. New York, Springer-Verlag, 1988; 390-417.

71. Bagley FH, Cady B, Lee A et al. Changes in clinical presentation and management of malignant melanoma. *Cancer* 1981; 47: 2.126-2.134.

72. Lederman JS, Sober AJ. Does biopsy type influence survival in clinical stage I cutaneous melanoma? *J. Am. Acad. Dermatol.* 1985; 13: 983-987.

73. Cascinelli N, Van der Esch EP, Breslow A et al. Stage I melanoma of the skin: The problem of resection margins. *Eur. J. Cancer* 1980; 16: 797-801.

74. Day CL Jr, Mihm MC Jr, Sober AS et al. Narrower margins for clinical stage I malignant melanoma. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306: 479-484.

75. Truchotet F, Heid E, Friedel J. Taille d'exérèse des melanomes malins (stade I). *Ann. Dermatol. Veneréol.* 1986; 113: 727-730.

76. Kelly JW, Sagebiel RW, Calderon W et al. The frequency of local recurrence and microsatellites a guide to re-excision margins for cutaneous malignant melanoma. *Ann. Surg.* 1974; 200 (6): 759-763.

77. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J et al. Primary cutaneous melanoma 2 mm less in thickness: Results of a randomized study comparing wide with narrow surgical excision. A preliminary report. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 1.159-1.162.

78. Roses DF, Harris MN, Gumport SL et al. Regional lymph node dissection for malignant melanoma of the extremities. *Surgery* 1981; 89: 654-659.

79. Polk HC Jr, Linn BS. Selective regional lymphadenectomy for melanoma: A mathematical aid to clinical judgment. *Ann. Surg.* 1971; 174: 402.

80. Schneebaum S, Briele HA, Walker MJ et al. Cutaneous thick melanoma: prognosis and treatment. *Arch. Surg.* 1987; 122: 707-711.